

This page Is Inserted by IFW Operations  
And is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
Please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 C 323/60		C 0 7 C 323/60	
A 6 1 K 31/195	ADY	A 6 1 K 31/195	ADY
31/335		31/335	
31/34		31/34	
31/35		31/35	
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 51 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-93765

(22) 出願日 平成10年(1998)4月6日

(71) 出願人 592198703

株式会社創薬技術研究所

福島県福島市松川町美郷四丁目1番地の1

(72) 発明者 山本 治

茨城県土浦市富士崎町1丁目6-20

(72) 発明者 中居 英一

茨城県つくば市二の宮3丁目14-31

(72) 発明者 清水 保明

茨城県つくば市春日2丁目35-2 エトワ  
ール春日402号

(72) 発明者 原 竜一郎

東京都中野区本町3丁目19番3-601号

(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外2名)

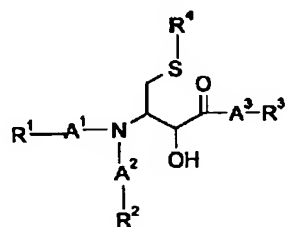
(54) 【発明の名称】 ノルスタチン誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【課題】 HCVプロテアーゼ阻害活性を有し、C型肝炎等の治療に有用な化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示されるノルスタチン誘導体又はその塩。

【化1】



(I)

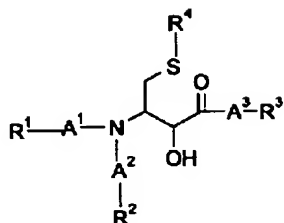
(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>: 同一又は異なって結合又は1~20のアミノ酸で構成されるペプチド残基,R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子又はアミノの保護基,R<sup>3</sup>: 水酸基又はカルボン酸の保護基,R<sup>4</sup>: 水素原子又はチオールの保護基,但し、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>が共に結合の場合は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは一体となってアミノの保護基を形成してもよい。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）で示されるノルスタチン誘導体又はその塩。

【化1】



(I)

（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>: 同一又は異なって結合又は1～20のアミノ酸で構成されるペプチド残基,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 同一又は異なって水素原子又はアミノの保護基,

R<sup>3</sup>: 水酸基又はカルボン酸の保護基,

R<sup>4</sup>: 水素原子又はチオール保護基,

但し、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>が共に結合の場合は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは一体となってアミノの保護基を形成してもよい。）

【請求項2】 請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項3】 HCVプロテアーゼ阻害剤である請求項2記載の医薬。

【請求項4】 C型肝炎の治療薬である請求項2記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬、特にノルスタチン誘導体又はその塩及びそれらを有効成分とするHCVプロテアーゼ阻害剤、特にC型肝炎の治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】C型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus: 以下HCVという）はC型肝炎の原因ウイルスである。HCVはフラビウイルス科に属し、その遺伝子の相違によりIからIV型に分類される。現在C型肝炎に対する治療法はインターフェロンのみであるが、その有効率は10～30%であり決して特効薬とは言えず、発熱、悪寒、鬱などの副作用も問題となっている。また、ウイルスの型によってもその有効率に大きな違いがあり、II型は特に有効率が低いことが知られている。現在のところHCVに対する選択的な抗ウイルス薬やワクチンは開発されていない。HCVはウイルスポリプロテインの非構造領域の切断に必要な2種類のプロテアーゼをコードしており、該プロテアーゼはウイルスの複製に必須であると考えられている。ウイルスの複製に重要である各種機能を持ったウイルス蛋白質は、このウイルス

自身のプロテアーゼによってポリペプチドが切断を受けることにより生成するのである。これまでにHIV、HRV（ヒトライノウイルス）などで、そのウイルス自身のプロテアーゼを阻害することで、抗ウイルス効果が現れることが知られている（Kotler, M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, (1988) 4185; Stephen, E., et al., J. Med. Chem., 39, (1996) 5072; Beverly, A., et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (1996) 267）。更にHIVに関してそれらの薬剤は治療効果が現れることも知られている。ヘルペスウイルスでもプロテアーゼに変異の生じた株の細胞内のウイルス増殖能は10万分の1以下に下がることが知られている（Min, G., et al., J. Viro., 68, (1994) 3702）。これらのことから、このHCV自身がコードするプロテアーゼの阻害剤は抗HCV効果を有し、更にC型肝炎治療薬になると考えられる。

【0003】HCV自身がコードするプロテアーゼのうちNS3プロテアーゼはセリンプロテアーゼであり、その活性中心にはセリンプロテアーゼに特徴的なセリン、ヒスチジン、アスパラギン酸が存在していることが知られている（Robert, A. L., et al., Cell, 87, (1996) 331; Kim, J. L., et al., Cell, 87, (1996) 343）。また、切断する基質の配列についてはP1位にシステインを要求し、更にP1'よりC末側も基質認識に重要という他のセリンプロテアーゼにはない特徴を有している（Arash, G., et al., J. Viro., 67, (1993) 2832; Komoda, Y., et al., J. Viro., 68, (1994) 7351）。一般に基質類似型（基質ミミック）のプロテアーゼ阻害剤の、第一のグループとして、P1-P1'のアミド結合が切断されるときに遷移状態アナログである、ノルスタチンアナログ、スタチンアナログ、ヒドロキシエチレンジペプチドアナログ、及びヒドロキシエチルアミンジペプチドアナログ等が知られている。また第二のグループとして、切断されるP1-P1'のアミドのP1'以降をなくし、その部分を親電子的反応性アナログに変えた、アルデヒドアナログ、トリフルオロメチルケトンアナログ、及びジヒドロキシアシルボランアナログ等が知られている。第一のグループはアミドボンドがプロテアーゼによって切断される際の遷移状態をまねたもので、アスパラギン酸プロテアーゼに応用され、レニンインヒビターやHIVプロテアーゼインヒビター等が知られている（Iizuka, K., et al., J. Chem. Soc. CHEM. COMMUN., (1989) 1678; Harada, H., et al., Chem. Pharm. Bull., 38, (1990) 3042; Timothy, D. O., et al., J. Med. Chem., 35, (1992) 823; 特開平5-170722号）。また第二のグループはセリンプロテアーゼやシステインプロテアーゼにとって非常に重要な活性中心のOH基やSH基がこれらのアナログと反応することにより阻害活性が現れるのである。これらはセリンプロテアーゼやシステインプロテアーゼ等に応用され、エ

ラスターゼインヒター等が知られている (Philip, D. E., et al., Med. Res. Rev., 14, (1994) 127)。

【0004】

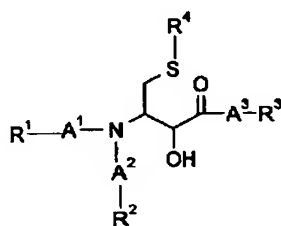
【発明が解決しようとする課題】本発明は、臨床的に有用性の高いHCVに対する選択的な抗ウイルス薬、特にC型肝炎の治療薬の創製を目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、NS3プロテアーゼ阻害作用を有する化合物を鋭意探索したところ、新規なノルスタチン誘導体が良好なNS3プロテアーゼ阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。すなわち、本発明はNS3プロテアーゼ阻害作用を有する下記一般式(I)で示されるノルスタチン誘導体及びその塩に関する。また下記一般式(I)で示されるノルスタチン誘導体を含有する医薬、特にHCVプロテアーゼ阻害剤、C型肝炎の治療薬に関するものである。

【0006】

【化2】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。  
A¹, A², A³: 同一又は異なって結合又は1~20のアミノ酸で構成されるペプチド残基,  
R¹, R²: 同一又は異なって水素原子又はアミノの保護基,  
R³: 水酸基又はカルボン酸の保護基,  
R⁴: 水素原子又はチオールの保護基,  
但し、A¹及びA²が共に結合の場合は、R¹とR²とは一体となってアミノの保護基を形成してもよい。)

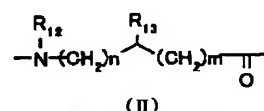
【0007】

【発明の実施の形態】以下、本発明化合物(I)につき

詳細に説明する。「アミノ酸で構成されるペプチド残基」とは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、ヒドロキシプロリン等の天然のアミノ酸の他、下記一般式(II)で示されるアミノ酸、更にアミン及びカルボン酸を同一分子内に有すアミノ酸から構成されるペプチド残基を意味する。ここでアミノ酸が1個の場合も「アミノ酸で構成されるペプチド残基」に含まれるものとする。またアミノ酸はD体の場合もL体の場合もある。

【0008】

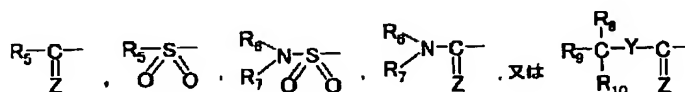
【化3】



R¹², R¹³は(1)置換若しくは無置換の低級アルキル、-CO-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、カルボシクロ、複素環、-O-低級アルキル、又はアミノ、(2)水素原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子、又はスルホニルを示す。R¹²とR¹³は窒素原子と一体となって置換若しくは無置換の複素環を形成しても良い。n及びmは同一又は異なって0~2。「アミノの保護基」、「カルボン酸の保護基」、「チオールの保護基」の保護基としては、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載されている、本技術分野において通常用いられる保護基の他、「アミノの保護基」については、(1)置換若しくは無置換の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、カルボシクロ、複素環、-O-低級アルキル、又はアミノ、(2)ニトロ、又はシアノ、(3)式

【0009】

【化4】



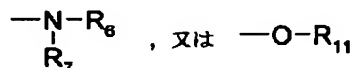
で示される基を現す。ここで、ZはS, O, =NH, 又は=NR₆を示す。YはS, O, -NH-, -NR₆-を示す。R₅は(1)置換若しくは無置換の低級アルキル、-CO-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、カルボシクロ、複素環、(2)水素原子、又はスルホニルを示す。R₅とZは一体となって複素環を形成してもよい。R₆, R₇のどちらか一方はZと一体となって複素環を形成してもよい。

い。R₈, R₉, R₁₀の一つはZと一体となって複素環を形成してもよい。R₆及びR₇は同一又は異なって(1)「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版記載のアミノ保護基、(2)置換若しくは無置換の低級アルキル、-CO-低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロシクロ、カルボシクロ、複素環、-O-低級アルキル、又はアミノ、(3)水素原子、ニトロ、シアノ、又はハロゲン原子を示す。R₆

とR<sub>7</sub>は窒素原子と一体となって置換若しくは無置換の複素環を形成しても良い。R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>は同一又は異なって(1)置換若しくは無置換のアルキル, -CO-低級アルキル, 低級アルケニル, 低級アルキニル, アリール, ヘテロシクロ, カルボシクロ, 複素環, -O-低級アルキル, 又はアミノ, (2)水素原子, ニトロ, シアノ又はスルホニルを示す。R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は炭素原子と一体となって置換若しくは無置換のカルボシクロ又は複素環を形成してもよい。「カルボン酸の保護基」としては, (1)置換若しくは無置換の低級アルキル, 低級アルケニル, アリール, ヘテロシクロ, カルボシクロ, 又は複素環, (2)式

【0010】

【化5】

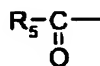


で示される基を現す。ここでR<sub>8</sub>及びR<sub>7</sub>は前述と同じ基を示し, R<sub>11</sub>は(1)置換若しくは無置換の低級アルキル, 低級アルケニル, 低級アルキニル, アリール, ヘテロシクロ, カルボシクロ, 又は複素環, (2)「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版記載のカルボン酸保護基を示す。「チオールの保護基」としては,

(1)置換若しくは無置換の低級アルキル, 低級アルケニル, アリール, ヘテロシクロ, カルボシクロ, 又は複素環, (2)「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版記載のチオール保護基, (3)式

【0011】

【化6】



で示される基をそれぞれ示す。ここでR<sub>5</sub>は前述と同じ基を示す。本明細書の基の定義において「低級」とは, 特に断らない限り, 炭素数が1~6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って, 「低級アルキル」としては例えばメチル, エチル, 並びに直鎖又は分枝状のプロピル, ブチル, ペンチル及びヘキシルである。中でも炭素数1~4個のものが好ましく, メチル, エチル, プロピル及びイソプロピルが特に好ましい。「低級アルケニル」としては, 具体的にはビニル, プロペニル, ブテニル, ペンテニル及びヘキセニルが挙げられる。「低級アルキニル」としては, 具体的にはエチニル, プロピニル, ブチニル, ペンチニル及びヘキシニルが挙げられる。「アリール」としては, 芳香族炭化水素環基を意味し, 炭素数6~14個のアリールが好ましく, 具体的には, フェニル, ナフチル, インデニル, アントリル及びフェナントリル等が挙げられる。好ましくはフェニル及びナフチルである。「複素環」としては, フリル, チエニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チアゾリル,

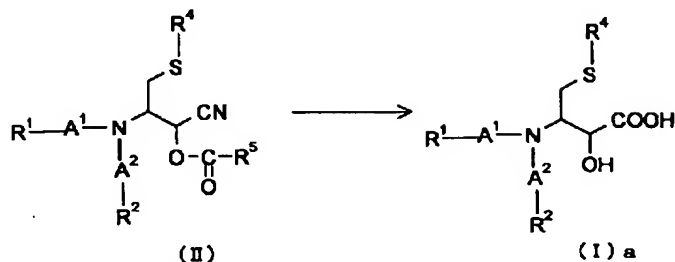
イソチアゾリル, オキサゾリル, イソキサゾリル, トリアゾリル, オキサジアゾリル, チアジアゾリル, テトラゾリル, ピリジル, ビリミジニル, ビリダジニル及びピラジル等の5~6員単環ヘテロアリール, ナフチリジニル及びピリドピリミジニル等の二環式ヘテロアリール, 更にはキノリル, イソキノリル, キナゾリニル, キノリジニル, キノキサリニル, シンノリニル, ベンズイミダゾリル, イミダゾピリジル, ベンゾフラニル, ベンゾイソキサゾリル, ベンゾオキサゾリル, ベンゾチアゾリル, オキサゾロピリジル, イソチアゾロピリジル及びベンゾチエニル等のベンゼン環と縮合したヘテロアリールが挙げられる。更にオキソベンゾフラニル等のオキソ付加の環も含まれる。「カルボシクロ」としては, 炭素数3~8の飽和炭化水素環であり, 具体的にはシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。「ヘテロシクロ」とは上記カルボシクロの炭素原子の一部がヘテロ原子に置き換わったものをいう。

【0012】「置換基」としては通常用いられる置換基であればいずれでもよいが, 好ましくはハロゲン原子, 低級アルキル, -OH, -O-低級アルキル, -COOH, -CO-O-低級アルキル, -CO-低級アルキル, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH-低級アルキル, -N(低級アルキル)<sub>2</sub>, 低級アルケニル, 低級アルキニル, アリール, カルボシクロ, ヘテロシクロ, 複素環等が挙げられるがこれらに限定されるものではない。「ハロゲン原子」は, F, Cl, Br, Iを意味する。本発明化合物は不斉炭素原子を有し, これに基づく(R)体, (S)体の光学異性体が存在する。本発明にはこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。上記以外にも置換基の種類によっては, 幾何異性体(シス・トランス/又は(E)体, (Z)体)や互変異性体が存在する場合があるが, 本発明にはこれらの異性体の分離したもの, 或いは混合物が包含される。本発明化合物(I)は, 酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては, 製薬学的に許容される塩であり, 具体的には, 塩酸, 臭化水素酸, ヨウ化水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸等の無機酸, ギ酸, 酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマル酸, マイレン酸, 乳酸, リンゴ酸, 酒石酸, クエン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸, アスパラギン酸, グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩, ナトリウム, カリウム, マグネシウム, カルシウム, アルミニウム等の無機塩基, メチルアミン, エチルアミン, エタノールアミン, リジン, オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。更に, 本発明は, 本発明化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0013】(製造法)本発明化合物(I)及びその塩は, その基本骨格或いは置換基の種類に基づく特徴を利

用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に本発明化合物の代表的な製造法について説明する。

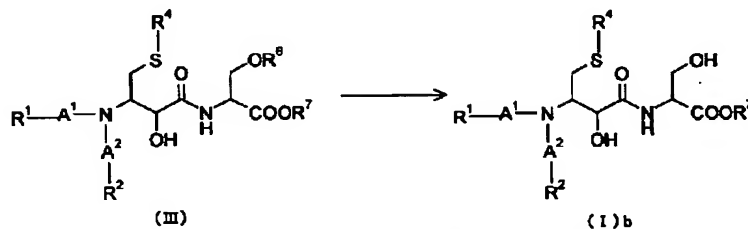
【0014】第一製法  
【化7】



(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^4$ は前記の意味を有する。また、 $R^5$ は低級アルキルを意味する。) 本製法は、シアノ化合物 (II) を加水分解することにより、本発明化合物 (I) a を得る方法である。加水分解反応は、常法を用いて行えばよく、シアノ基の加水分解は例えばテトラヒドロフラン、アルコール、ジオキサン、水

等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えばよい。また、添加物として水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等を加えても良い。

【0015】第二製法  
【化8】

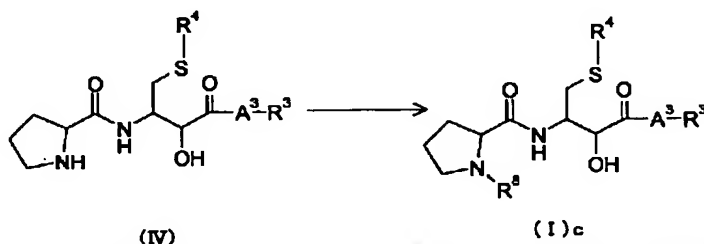


(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^4$ は前記の意味を有する。また、 $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異って低級アルキルを意味する。)

本製法は、エーテル化合物 (III) を脱保護することにより、本発明化合物 (I) b を得る方法である。脱保護反応は、常法を用いて行えばよく、例えばトリフルオ

ロ酢酸、塩酸等の酸存在下、ジクロロメタン、水等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えばよい。また、添加物としてフェノール、チオアニソール、トリエチルシラン等を加えても良い。

【0016】第三製法  
【化9】

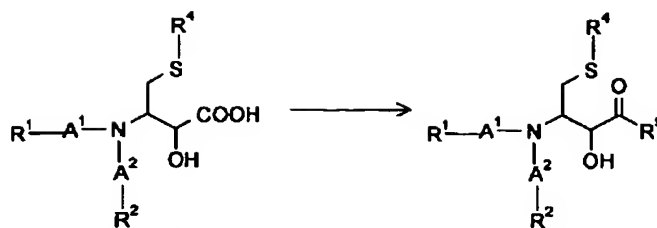


(式中、 $A^3$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は前記の意味を有する。また、式中 $R^5$ はアミノの保護基を意味する。)

本製法は、プロリン化合物 (IV) を保護することにより、本発明化合物 (I) c を得る方法である。保護反応は、常法を用いて行えばよく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中

で氷冷下或いは室温、加温条件下で対応する置換基の酸クロライド、スルホニルクロライド、イソシアネート等を用いて反応を行えばよい。また、添加物としてピリジン、トリエチルアミン等を加えても良い。

【0017】第四製法  
【化10】

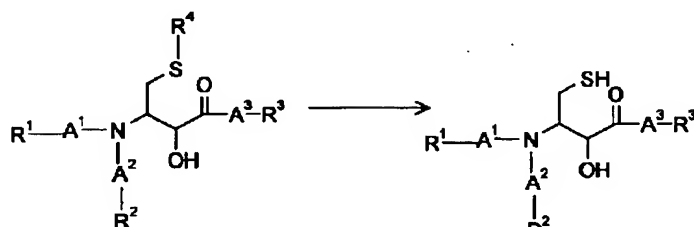


(式中、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は前記の意味を有する。また、 $\text{R}^9$ はカルボン酸の保護基を意味する。)  
本製法は、カルボン酸化合物(V)を保護することにより、本発明化合物(I)dを得る方法である。保護反応は、常法を用いて行えばよく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジオキサン、等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下対応する置換基のアミン、アルコール等を用いて反応を行えばよい。また、添加物としてベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノ

ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジソプロピルカルボジイミド、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジソプロピルエチルアミン等を加えても良い。

【0018】第五製法

【化11】



(VI)

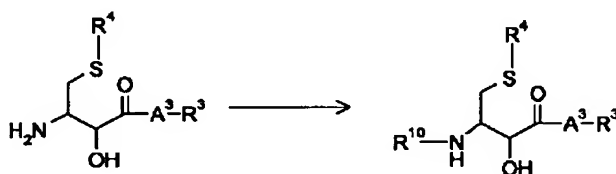
(I)e

(式中、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は前記の意味を有する。)  
本製法は、チオエーテル化合物(VI)を脱保護することにより、本発明化合物(I)eを得る方法である。脱保護反応は、常法を用いて行えばよく、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸存在下、ジクロロメタン、水等の

溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えばよい。また、添加物としてフェノール、チオアニソール、トリエチルシラン等を加えても良い。

【0019】第六製法

【化12】



(VII)

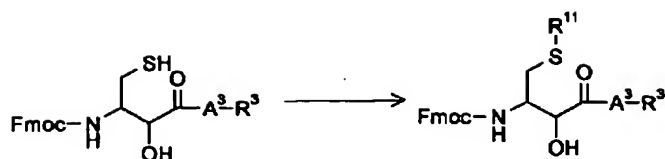
(I)f

(式中、 $\text{A}^3$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は前記の意味を有する。また $\text{R}^{10}$ はアミノの保護基を意味する。)  
本製法は、アミノ化合物(VII)を保護することにより、本発明化合物(I)fを得る方法である。保護反応は、常法を用いて行えばよく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジオキサン、等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下対応する置換基のカルボン酸等を用いて反応を行えばよい。また、添加物としてベンゾ

トリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジソプロピルカルボジイミド等を加えても良い。

【0020】第七製法

【化13】



(VII)

(式中、 $A^3$ 及び $R^3$ は前記の意味を有する。また $R^{11}$ はスルファニル基に結合、除去し得る固相合成用樹脂を意味する。)

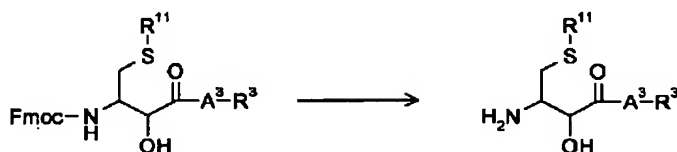
本製法は、チオールに樹脂を結合させることにより、本発明化合物(I) eを得るための合成中間体である化合物(IX)を得る方法である。用いる固相合成用樹脂はチオールに対して着脱可能なもので、一般にペプチド合成に繁用されるカルボン酸に対して着脱可能な樹脂であり、例えば、トリチルレジン、クロロトリチルレジン、

(IX)

メトキシトリチルレジン等を用いることができる。レジンとの結合反応は、常法を用いて行えば良く、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0021】第八製法

【化14】



(IX)

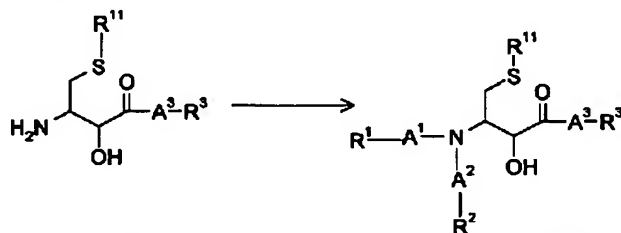
(式中、 $A^3$ 、 $R^3$ 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)  
本製法は、Fmoc基を除去させることにより、本発明化合物(I) eを得るための合成中間体である化合物(X)を得る方法である。用いる試薬は、一般にペプチド合成においてFmoc基除去に繁用されるもので、例えば、ピペリジン、モルホリン等の低沸点の二級アミン

(X)

である。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0022】第九製法

【化15】



(X)

(XI)

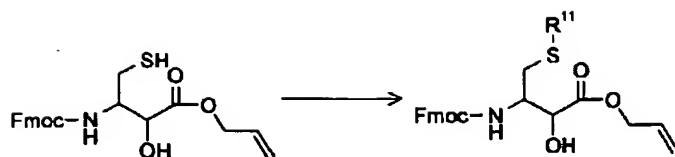
(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

本製法は、アミン部にペプチド残基を導入することにより、チオールに結合した樹脂を除去することで、本発明化合物(I) eを得るための合成中間体である化合物(XI)を得る方法である。アミノ酸若しくはペプチド残基の導入は、一般に固相合成においてペプチド合成に繁用される方法で、C末がカルボン酸である種々のアミノ酸、或いは連結したアミノ酸と縮合剤を用いて行うことが出来る。縮合反応は、一般にペプチド合成において用いられる活性化剤と縮合剤の組み合わせ、例えばヒド

ロキシベンズトリアゾールと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩或いはジイソプロピルカルボジイミドによって行われる。又は、ベンズトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト等の活性化剤とジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンのような組み合わせも繁用される。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0023】第十製法





(XII)

(式中、 $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

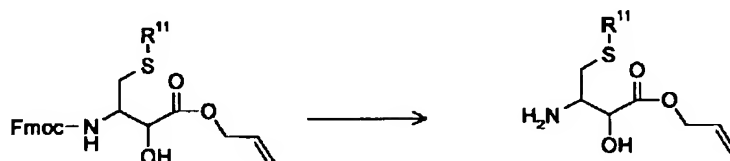
本製法は、第七製法と同様に、チオールに樹脂を結合させることにより、本発明化合物 (I) e を得るための合成中間体である化合物 (XII) を得る方法である。用いる固相合成用樹脂はチオールに対して着脱可能なもので、一般にペプチド合成に繁用されるカルボン酸に対して着脱可能な樹脂であり、例えば、トリチルレジン、クロロトリチルレジン、メトキシトリチルレジン等を用

(XIII)

いることができる。レジンとの結合反応は、常法を用いて行えば良く、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0024】第十一製法

【化17】



(XIII)

(式中、 $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

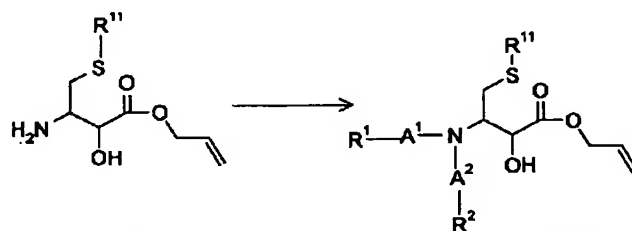
本製法は、第八製法と同様にFmoc基を除去させることにより、本発明化合物 (I) e を得るための合成中間体である化合物 (XIV) を得る方法である。用いる試薬は、一般にペプチド合成においてFmoc基除去に繁用されるもので、例えば、ピペリジン、モルホリン等の

(XIV)

低沸点の二級アミンである。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0025】第十二製法

【化18】



(XIV)

(式中、 $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

本製法は、第九製法と同様にアミン部にペプチド残基を導入することにより、チオールに結合した樹脂を除去することにより、本発明化合物 (I) e の中間体となる化合物 (XV) を得る方法である。アミノ酸若しくはペプチド残基の導入は、一般に固相合成においてペプチド合成に繁用される方法で、C末が保護されていないカルボン酸である種々のアミノ酸、或いは連結したアミノ酸と縮合剤を用いて行うことができる。縮合反応は、一般に

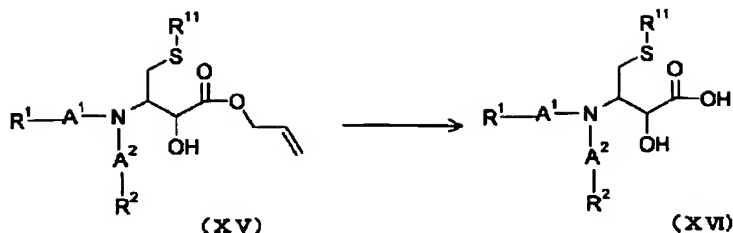
(XV)

ペプチド合成において用いられる活性化剤と縮合剤の組み合わせ、例えばヒドロキシベンズotリアゾールと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩或いはジイソプロピルカルボジイミドによって行われる。又は、ベンゾotリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト等の活性化剤とジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンのような組み合わせも繁用される。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、

加温条件下で行えば良い。

【0026】第十三製法

【化19】



(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

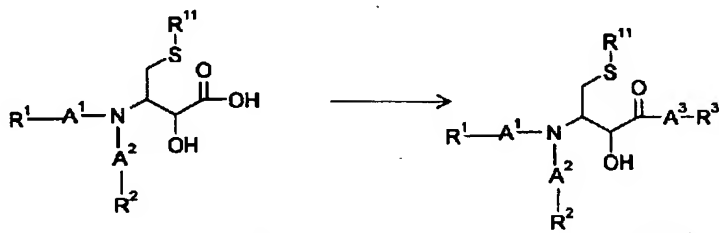
本製法は、カルボン酸に結合したアリル基を除去することにより、本発明化合物 (I) e を得るための合成中間体である化合物 (XVI) を得る方法である。脱アリル反応は、常法を用いて行えば良く、例えば触媒量から等量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

(0) のような二重結合に配位可能な有機金属試薬と、

トリメチルシリルアジドとテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドのような求核剤を組み合わせる用いれば良い。テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0027】第十四製法

【化20】



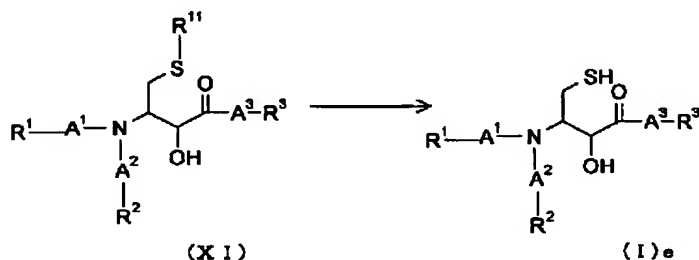
(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

本製法は、カルボン酸部にペプチド残基を導入することにより、チオールに結合した樹脂を除去することにより、本発明化合物 (I) e となる化合物 (XI) を得る方法である。ペプチド残基の導入は、一般に固相合成においてペプチド合成に繁用される方法で、C末がカルボン酸である種々のアミノ酸、或いは連結したアミノ酸と縮合剤を用いて行うことが出来る。縮合反応は、一般にペプチド合成において用いられる活性化剤と縮合剤の組み合わせ、例えばヒドロキシベンゾトリアゾールと1-

エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩或いはジイソプロピルカルボジイミドによって行われる。又は、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト等の活性化剤とジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンのような組み合わせも繁用される。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えば良い。

【0028】第十五製法

【化21】



(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{11}$ は前記の意味を有する。)

本製法は、チオールに結合した樹脂を除去することにより、本発明化合物 (I) e を得る方法である。脱レジ

反応は、常法を用いて行えば良く、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸等の酸存在下、ジクロロメタン、水等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えばよい。また、添加物としてジフルオロエタノール、フェノ

ール、チオアニソール、トリエチルシラン等を加えても良い。上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩或いは水和物等各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造することができる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

#### 【0029】

【発明の効果】本発明化合物はHCVがコードするプロテアーゼのうちNS3プロテアーゼに対し強い阻害活性を示した。従って、本発明化合物はHCVに対する抗ウイルス剤として、HCVが関与する種々の疾患、例えば急性C型肝炎、慢性C型肝炎、

肝硬変、肝臓、SvB、J、en、s、症候群等に有用である。本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

#### 1. 阻害ペプチドの同定

分取したペプチドはNS3プロテアーゼの活性測定に用いた分析用カラムで溶出時間を求めると同時に質量分析により分子量の確認を行った。その結果を阻害活性の評価（表1）に示す。

実施例番号	溶出位置	MS測定値	IC <sub>50</sub>	ペプチドの構造式
実施例 884-1	22.9 分	1934.94	6.6 μM	H <sub>2</sub> N-EAGDDIVPO-SMSYTWGA-OH
実施例 884-2	27.8 分	2098.9	0.8 μM	H <sub>2</sub> N-EAGDDIVPO(Dpm)-SMSYTWGA-OH
実施例 885	22.1 分	1501.88	3.0 μM	H <sub>2</sub> N-AGDDIVPO-SMSYTL-OH
実施例 886	28.5 分	1533.2	17 μM	Fmoc-KEDIVPO-VMSY-NH <sub>2</sub>

本試験の結果、本発明化合物はHCVがコードするNS3プロテアーゼを強力に阻害することが明らかとなった。本発明化合物（I）又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、一般式（I）で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の

#### 2. NS3プロテアーゼの活性測定

NS3プロテアーゼの活性測定は10 μMのD1基質（H<sub>2</sub>N-EAGDDIVPCMSYTWGA-OH）、15 μMの内部標準ペプチド（H<sub>2</sub>N-SMSYLDK-OH）と0.1 μMのNS3Δ-NS4Aを含む全量200 μlの反応系（緩衝液：PBS, 2mM DTT）で行った。NS3Δ-NS4AはNS3プロテアーゼドメイン（アミノ酸番号1027-1215）とNS3/NS4A切断配列を含むNS4A全領域（アミノ酸番号1651-1711）からなる組換え融合蛋白で、pET-3cベクター（Novagen社製）を用いて大腸菌に発現させたものである。消化反応は37℃で3時間行い、20 μlの2%トリフルオロ酢酸を加えることにより反応を停止した。消化率は消化物のHPLC分析により求めた。80 μlの反応液を逆相HPLC（ODS80Ts：0.46×15cm；東ソ社製）で分離し（A液：0.1%トリフルオロ酢酸-水、B液：0.1%トリフルオロ酢酸-90%アセトニトリルを用いたB液の0~60%/30分での直線勾配）、消化物のピーク面積から消化率を求めた。

#### 3. 阻害活性の評価

阻害剤の阻害活性は上記反応溶液に阻害剤の系列希釈液（DMSOで希釈）を各2 μl添加し、2 μlのDMSOを対照に基質の消化断片のピーク面積から阻害率を計算し、IC<sub>50</sub>として求めた。合成した4種の阻害ペプチドの阻害活性を以下に示す。

#### 【0030】

#### 【表1】

添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0031】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁

剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、更に防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kg、好ましくは0.1~5mg/kgが適当であり、これを1回で或いは2~4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001から30mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

#### 【0032】

【実施例】以下実施例に基づき、本発明を詳細に説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式（I）に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その互変、幾何並びに光学異性体、結晶多形のすべてを包含するものである。更に本発明で使用する原料が新規な場合は、参考例として説明する。

#### 【0033】参考例1

S-ジフェニルメチル-N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-システイン  
S-ジフェニルメチル-L-システイン 29.1gに1000mlの10%炭酸水素ナトリウム水溶液、500mlのジオキサンを加え5℃にて攪拌しているところに、クロロギ酸9-フルオレニルメチル26.1gのジオキサン溶液200mlを滴下した。その後、その温度にて2時間攪拌した。濃塩酸にて反応溶液をpH1とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物の粗生成物60.3gを得た。MS: Fab (neg.) 508 [(M-H)<sup>-</sup>]

#### 【0034】参考例2

S-ジフェニルメチル-N-アルファ-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メトキシ-N-メチル-L-システインアミド  
S-ジフェニルメチル-N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-システイン60.3gをジクロロエタン1000mlに加え、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩23.0g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール16.2gを加え室温にて30分攪拌した。その後、N, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩9.56

gを加え、その後、ピリジン7.93mlを滴下した。2時間室温で攪拌した後、反応溶液に500mlの5%硫酸水素ナトリウム水溶液を加え激しく攪拌した、析出した個体を濾過した後有機層を更に5%硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-トルエン）にて精製し、表題化合物を無色の結晶として32.6g得た。

MS: Fab (Pos.) 553 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0035】参考例3

9H-フルオレン-9-イルメチル (R)-1-ジフェニルメチルスルファニル-3-オキシプロパン-2-イルカルバメート

水素化リチウムアルミニウム1.22gにアルゴン雰囲気下500mlのテトラヒドロフランを加え-45℃にて攪拌した。そこにS-ジフェニルメチル-N-アルファ-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-N-メトキシ-N-メチル-L-システインアミド17.7gのテトラヒドロフラン溶液100mlを滴下した。この温度のまま2時間攪拌した。一方50gの硫酸水素ナトリウム、18.3gのロッセル塩を1000mlの水に溶解させ0℃にて攪拌した。-45℃の反応溶液をこの水溶液に注ぎ反応を止めた。室温にて30分攪拌した後、不溶物を濾過し、濾液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を5%硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、約20gの表題化合物を得た。そのまますぐに次の反応に用いた。

#### 【0036】参考例4

9H-フルオレン-9-イルメチル (2R)-3-アセトキシ-3-シアノ-1-ジフェニルメチルスルファニルプロパン-2-イルカルバメート

水50ml、ジクロロメタン100mlに約20gの9H-フルオレン-9-イルメチル (R)-1-ジフェニルメチルスルファニル-3-オキシプロパン-2-イルカルバメート、無水酢酸10.5ml、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド550mgを加え5℃にて攪拌しているところに青酸ナトリウム5.43gを水50mlに溶かし加えた。5℃にて4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。更に有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-トルエン）にて精製し、表題化合物を無色の油状化合物として17.7g得た。

MS: Fab (Pos.) 563 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0037】実施例876

(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カル

ボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシブタン酸  
9H-フルオレン-9-イルメチル (2R) - 3-アセトキシ-3-シアノ-1-ジフェニルメチルスルファニルプロパン-2-イルカルバメート 13. 17 g を 3 規定塩酸水溶液 (50 ml) に加え、更に酢酸 (100 ml) を加え 100 °C にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。更にトルエンを加え減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムより結晶化させ、表題化合物を無色の結晶として 4. 53 g 得た。

MS : F a b (Pos.) 540 [(M+H)<sup>+</sup>] , F a b (neg.) 538 [(M-H)<sup>-</sup>]

#### 【0038】参考例 6

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N- ( (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシブタノイル) -L-セリネート  
(2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシブタン酸 3. 00 g, ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト 3. 18 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 826 mg ジメチルホルムアミド 50 ml に加え室温で攪拌しているところに、メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-L-セリネート塩酸塩 1. 29 g を加え、更に、N-メチルモルホリン 1. 28 ml 加え室温にて 12 時間攪拌した。酢酸エチルを加え有機層を 5% 硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、ヘキサジエチルエーテルにて析出した個体を洗浄した。洗浄液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-トルエン) にて精製し先の個体とあわせて表題化合物を無色の個体として 3. 74 g 得た。

MS : F a b (Pos.) 697 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0039】参考例 7

メチル N- [ (2R, 3R) - 3-アミノ-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシブタノイル] -L- (O<sup>3</sup>-t-ブチル) セリネート  
メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N- (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシブタノイル-L-セリネート 3. 13 g に 5% のピペリジンのジメチルホルムアミド溶液 20 ml を加え 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、5% 硫酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) にて精製し、表題化合物を薄い黄色油状物質として 1. 15

g 得た。MS : F a b (Pos.) 475 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0040】参考例 8

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N- [ (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { (1- [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] -L-プロリル) アミノ) - 2-ヒドロキシブタノイル] -L-セリネート

1- [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] -L-プロリン-酢酸エチル (1/1) 1. 13 g をジクロロエタン 200 ml に加え、次いで 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 557 mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 393 mg を加え室温にて 20 分攪拌した。その後、メチル N- [ (2R, 3R) - 3-アミノ-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシブタノイル] -L- (O<sup>3</sup>-t-ブチル) セリネート 1. 15 g を 10 ml のジクロロエタンに溶解して加え、その後 12 時間室温で攪拌した後、反応溶液に酢酸エチルを加え、5% 硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-トルエン) にて精製し、表題化合物を無色のアモルファスとして 1. 57 g 得た。MS : F a b (Pos.) 697 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0041】実施例 877

メチル N- ( (2R, 3R) - 3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル) -L-セリネート

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N- (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ) - 2-ヒドロキシブタノイル-L-セリネート 120 mg を 10 ml のトリフルオロ酢酸に溶解し、そこにチオアニソール 0. 25 ml, フェノール 250 mg を加え室温にて 3 時間攪拌した。アスピレーターで溶媒を留去した後酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで 5% 炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣にアセトニトリルを加えヘキサンで洗浄した後アセトニトリル層を減圧留去した。残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして 40 mg 得た。MS : F a b (Pos.) 475 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0042】実施例 878

メチル N- [ (2R, 3R) - 3- { (1- [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] -L-プロリル) アミノ) - 2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル] -L-セリネート

実施例 877 と同様にしてメチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-

N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕-L-プロリル)アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート150mgより表題化合物を無色アモルファスとして71mg得た。  
MS: F a b (Pos.) 572 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0043】実施例879

メチル N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート250mgを7mlの90%トリフルオロ酢酸水溶液に溶解し、氷冷下1時間撹拌した。アスピレーターで溶媒を留去した後クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして66mg得た。

MS: F a b (Pos.) 641 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0044】実施例880

メチル N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕-L-プロリル)アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート  
実施例879と同様にしてメチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕-L-プロリル)アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート200mgより表題化合物を無色アモルファスとして167mg得た。MS: F a b (Pos.) 738 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0045】参考例9

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシ-3-〔(L-プロリルアミノ)ブタノイル〕-L-セリネート

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕-L-プロリル)アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート500mgを10%ピペリジンの塩化メチレン溶液20mlに溶解し、室温で2時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、921mgの組成物をクロロホルムを用いてカラムクロマトグラフに付した。酢酸エチル-クロロホルムを用いて溶出し、望む分画を集めた。溶媒を減圧下留去し、表題化合物を239mg

得た。

【0046】実施例1

メチル N-〔(2R, 3R)-3-〔(1-アセチル-L-プロリル)アミノ〕-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシ-3-〔(L-プロリルアミノ)ブタノイル〕-L-セリネート10mgの塩化メチレン900μl溶液に氷冷下、塩化アセチル1.3μlとトリエチルアミン2.5μlをそれぞれ塩化メチレンに溶解して加え、1.0mlの混合液とした。室温で、12時間撹拌し、TLCにて反応の終了を確認した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水の1:1混合液を2ml加え、撹拌後、静置し、有機相を分離した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を留去した。90%トリフルオロ酢酸水溶液1.0mlを加え、室温で1時間撹拌した。少量のトルエンを加え、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として16mgの収量で得た。塩化アセチルの代わりに種々の酸クロリド、クロロフォルメート、イソシアネート、チオイソシアネート、スルホニルクロリド、アルキルハライド、α, β不飽和ケトンのいずれかを同様に実施例2~56の化合物を合成した。

【0047】実施例57

メチル N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-〔(1-〔(9H-フルオレン-9-カルボニル)〕-L-プロリル)アミノ〕-2-ヒドロキシブタノイル〕-L-セリネート

メチル O<sup>3</sup>-t-ブチル-N-〔(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-2-ヒドロキシ-3-〔(L-プロリルアミノ)ブタノイル〕-L-セリネート10mgのジメチルホルムアミド1.0ml溶液に、9H-フルオレン-9-カルボン酸3.7mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール2.4mgそれぞれのジメチルホルムアミド溶液と1-エチル-3-〔3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド3.4mgの塩化メチレン溶液を加え、1.5mlの反応液を調整した。室温で一終夜撹拌し、TLCで反応の終了を確認後、減圧下溶媒を留去した。残留物に3mlの酢酸エチルを加え、溶液を0.1N塩酸、水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、溶媒を留去した。90%トリフルオロ酢酸水溶液1.0ml加え室温で1時間撹拌した。トルエンを加え、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として11mg得た。同様にして種々のカルボン酸を用い、実施例58~91の化合物を合成した。

【0048】実施例92

N-〔(2R, 3R)-3-〔(1-アセチル-L-プロリル)アミノ〕-4-ジフェニルメチルスルファニル

—2—ヒドロキシブタノイル}—L—セリン

実施例1で合成したメチル N—{(2R, 3R)—3—[(1—アセチル—L—プロリル)アミノ]—4—ジフェニルメチルスルファニル—2—ヒドロキシブタノイル}—L—セリネート11mgをメタノール400 $\mu$ lに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液、100 $\mu$ lを加え、室温で一終夜撹拌した。1N塩酸100 $\mu$ lとトルエンを加え減圧下、溶媒を留去した。残留物に水を加えクロロホルムにて抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として1.8mg得た。実施例1、及び実施例57で得られた化合物を同様に処理し、実施例93～178の化合物を得た。

#### 【0049】実施例179

メチル N—{(2R, 3R)—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシ—4—スルファニルブタノイル}—L—セリネート

メチル O<sup>3</sup>—t—ブチル—N—[(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—2—ヒドロキシ—3—(L—プロリルアミノ)ブタノイル}—L—セリネート10mgと(9H—フルオレン—9—イル)酢酸4.0mgを用い、実施例1と同様の手法により、メチル O<sup>3</sup>—t—ブチル—N—{(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシブタノイル}—L—セリネート15mgを調整した。90%トリフルオロ酢酸、フェノール、チオアニソール(40:1:1)の混合液を1.0ml加え、室温で12時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾取することにより表題化合物を粗生成物として1.4mgの収量で得た。同様にして、実施例180～213の化合物を合成した。

#### 【0050】参考例10

レジンの付加した(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシブタン酸  
クロロトリチルレジジン(クロロトリチル含量1.03mmol/g)2.08gの塩化メチレン10ml懸濁液にジイソプロピルエチルアミン0.74mlと(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—[(9H—フルオレン—9—イルメトキシ)カルボニル]—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシブタン酸1.00gの塩化メチレン10ml溶液を加え、室温で1時間撹拌した。メタノール7mlとジイソプロピルエチルアミン0.74mlを加え更に20分間撹拌した。溶液を濾去し、レジンをジメチルホルムアミド、塩化メチレン、イソプロパノール、ジエチルエー

テルで順次洗浄した。減圧下、乾燥して2.53gのレジンを得た。続いて前の操作で得たレジンへ塩化メチレン10ml、ジメチルホルムアミド10mlとピペリジン2mlを加え、室温で30分間撹拌した。懸濁液より前の操作と同様にレジンを取り出し、同様に洗浄し、2.32gのレジンを得た。次に前の操作で得たレジン2.32gをジメチルホルムアミド20mlに懸濁し、更に(9H—フルオレン—9—イル)酢酸515mgとベンゾトリアゾール—1—イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト1.20gとジイソプロピルエチルアミン800 $\mu$ lを加え、室温で2.5時間撹拌した。懸濁液より前の操作と同様にレジンを取り出し、同様に洗浄し、2.33gの目的とするレジンを得た。

#### 【0051】実施例799

(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシブタン酸参考例10のレジン2.33gに10%トリフルオロ酢酸の塩化メチレン溶液を加え、室温で10分間撹拌した。レジンを濾去し、濾液にトルエン20mlを加え、減圧下溶媒を除去した。残留物に更にトルエン20mlを加え、再び減圧下に溶媒を除去し望む表題化合物を316mg得た。

MS: F a b (Pos.) 524 [(M+H)<sup>+</sup>]

#### 【0052】実施例800及び827

(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシ—N—イソブチルブタンアミド(実施例800)及び(2R, 3R)—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシ—N—イソブチル—4—スルファニルブタンアミド(実施例827)

(2R, 3R)—4—ジフェニルメチルスルファニル—3—{[1—(9H—フルオレン—9—イルアセチル)—L—プロリル]アミノ}—2—ヒドロキシブタン酸7.9mgのジメチルホルムアミド1.0ml溶液に、イソブチルアミン1.1mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール2.1mg、ベンゾトリアゾール—1—イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト7.8mgとN—メチルモルホリン1.9mgをそれぞれジメチルホルムアミド溶液として加え、1.5mlの反応液を調整した。室温で一終夜撹拌し、減圧下溶媒を留去した。残留物に3mlの酢酸エチルを加え、溶液を0.1N塩酸、水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、溶媒を留去し、実施例800の化合物を粗生成物として11mgの収量で得た。実施例800の化合物8.0mgに90%トリフルオロ酢酸、フェノール、チオアニソール(4

0 : 1 : 1) の混合液を 1. 0 ml ずつ加え、室温で 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾取することにより実施例 827 を粗生成物として 1. 3 mg 得た。同様に実施例 402 ~ 415 及び実施例 801 ~ 826, 実施例 828 ~ 851 を合成した。

#### 【0053】参考例 11

S 末端でクロロトリチルレジンに結合したメチル N-[(2R, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-セリネート  
クロロトリチルレジン (クロロトリチル含量 1. 03 mmol/g) 8. 40 g の塩化メチレン 50 ml 懸濁液にメチル N-[(2R, 3R)-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-セリネート (実施例 877) 3. 16 g の塩化メチレン溶液 70 ml とジイソプロピルエチルアミン 2. 9 ml の塩化メチレン溶液 70 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。メタノール 10 ml を加え更に 2 時間攪拌した。溶液を濾去し、レジンを塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。減圧下、乾燥して 11. 3 g のレジンを得た。続いて前の操作で得たレジンへ塩化メチレン 75 ml, ジメチルホルムアミド 75 ml とピペリジン 15 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。懸濁液より前の操作と同様にレジンを取り出し、同様に洗浄し、9. 92 g の望むレジンを得た。

#### 【0054】参考例 12

S 末端でクロロトリチルレジンに結合したメチル N-[(2R, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-バリネート (2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシブタン酸 5. 00 g とメチル バリネート 1. 71 g を用い参考例 6 と同様に反応を行い、5. 69 g のメチル N-[(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシブタノイル]-L-バリネート精製体を得た。

MS : F a b (Pos.) 653. 2 [(M+H)<sup>+</sup>]

得られたメチル N-[(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシブタノイル]-L-バリネート 5. 66 g を用い、実施例 877 と同様に処理してメチル N-[(2R, 3R)-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-バリネート 4. 84 g を得た。

MS : F a b (Pos.) 487. 2 [(M+H)<sup>+</sup>] (neg.) 485. 3 [(M-H)<sup>-</sup>]

クロロトリチルレジン (クロロトリチル含量 1. 03 mmol/g) 13. 7 g とメチル N-[(2R, 3R)-3-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-バリネート 4. 81 g を用い、参考例 11 と同様に 18. 4 g のレジンを得た。前の操作で得たレジン 18. 4 g を参考例 11 と同様に処理し、16. 24 g の望むレジンを得た。

#### 【0055】実施例 852

メチル N-[(2R, 3R)-3-[(9H-フルオレン-9-イルアセチル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノイル]-L-セリネート  
参考例 3 で合成したレジン 60 mg (脱レジン体 40 μmol 相当) のジメチルホルムアミド 500 μl 懸濁液に対し、0. 5 M ヒドロキシベンゾトリアゾールのジメチルホルムアミド溶液 200 μl, 0. 5 M ジイソプロピルカルボジイミドのジメチルホルムアミド溶液 200 μl, 0. 2 M (9H-フルオレン-9-イル) 酢酸のジメチルホルムアミド溶液 500 μl を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶液を濾去し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。レジンにトリフルオロ酢酸-塩化メチレン-トリイソプロピルシラン (10 : 10 : 1) の混合溶液を 2 ml ずつ加え、室温で 3 時間攪拌した。レジンを濾去し、溶媒を減圧下留去することにより表題化合物 2. 6 mg を得た。同様に参考例 3 で調整したレジンを用い同様に、実施例 261 及び実施例 262 ~ 306, 実施例 853 ~ 875 を合成した。

#### 【0056】実施例 214

メチル N-[(2R, 3R)-2-ヒドロキシ-3-{[1-(インドール-2-カルボニル)-L-プロリン]アミノ}-4-スルファニルブタノイル]-L-セリネート  
参考例 11 で合成したレジン 60 mg (脱レジン体 40 μmol 相当) のジメチルホルムアミド 500 μl 懸濁液に対し、0. 5 M ヒドロキシベンゾトリアゾールのジメチルホルムアミド溶液 200 μl, 0. 5 M ジイソプロピルカルボジイミドのジメチルホルムアミド溶液 200 μl, 0. 2 M 1-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-プロリンのジメチルホルムアミド溶液 500 μl を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶液を濾去し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。ジメチルホルムアミド-塩化メチレン-ピペリジン (1 : 1 : 0. 2) の混合溶液 1 ml に懸濁し、室温で 1 時間攪拌することにより (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル基を落とし、レジンを同様に洗浄した。以下、インドール-2-カルボン酸を用い実施



例852と同様にして、表題化合物を33mg得た。実施例215~237, 実施例238~260を同様に合成した。

【0057】実施例357

メチル N- { (2R, 3R) - 2-ヒドロキシ-3- [ (インドール-2-カルボニル) アミノ] - 4-スルファニルブタノイル } -L-バリネート

参考例12で合成したレジン60mg (脱レジン体40μmol相当) とインドール-2-カルボン酸を用い、実施例852と同様にして表題化合物を17mg得た。同様に参考例12で調整したレジンを用い同様に、実施例355及び実施例356, 実施例358~401を合成した。

【0058】実施例307

メチル N- ( (2R, 3R) - 2-ヒドロキシ-3- { [1- (インドール-2-カルボニル) -L-プロリル] アミノ } - 4-スルファニルブタノイル ) -L-バリネート

参考例12で合成したレジン60mg (脱レジン体40μmol相当) を用い、実施例214と同様にして表題化合物を17mg得た。同様に実施例308~354を合成した。

【0059】参考例13

アリル (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシブタノエート

(2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシブタン酸15.0gの四塩化炭素200ml溶液に、アリルアルコール15mlとp-トルエンスルホン酸570mgを加え、3時間還流した。減圧下溶媒を留去した。残留物をクロロホルムを用いてカラムクロマトグラフに付し、酢酸エチル-クロロホルムで溶出し、望む分画を集めた。溶媒を留去し表題化合物を15.7g得た。MS: Fab (Pos.) 580.1 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0060】参考例14

アリル (2R, 3R) - 3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート

参考例13で合成したアリル (2R, 3R) - 4-ジフェニルメチルスルファニル-3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシブタノエート15.8gをトリフルオロ酢酸200mlに溶解し、フェノール2.00gとチオアニソール2mlを加え、室温で12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを用いてカラムクロマトグラフに付した。酢酸エチル-クロロホルムで溶出し、表題化合物を2.27g得た。MS: Fab (Po

s.) 414.1 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0061】参考例15

S端でレジンと結合したアリル (2R, 3R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート

クロロトリチルレジン (クロロトリチル含量1.03mmol/g) 16.4gに対し、アリル (2R, 3R) - 3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート5.05gを用い、参考例11と同様の操作を行い、S端でレジンと結合したアリル

(2R, 3R) - 3- { [ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ } - 2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート20.6gを得た。次に、前の操作で得たレジンに参考例11と同様の操作を施し、望むS端でレジンと結合したアリル (2R, 3R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート17.7gを得た。

【0062】実施例534

(2R, 3R) - 3- { [ (E) - 3- (2-フリル) アクリロイル] アミノ } - 2-ヒドロキシ-N- [ (RS) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル ] - 4-スルファニルブタンアミド

【0063】実施例534-1

参考例15で合成したS端でレジンと結合したアリル (2R, 3R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-スルファニルブタノエート44mg (脱レジン体30μmol相当) のジメチルホルムアミド500μl懸濁液に対し、0.5Mヒドロキシベンゾトリアゾールのジメチルホルムアミド溶液200μl, 0.5Mジイソプロピルカルボジイミドのジメチルホルムアミド溶液200μlと0.2M3- (2-フリル) アクリル酸のジメチルホルムアミド溶液500μlを加え、室温で12時間攪拌した。溶液を濾去し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。乾燥後、次の反応に用いた。

【0064】実施例534-2

実施例534-1で調整したレジンへ、25mMテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)の塩化メチレン懸濁液400μl, 0.53Mトリメチルシリルアジドの塩化メチレン溶液400μl, 1Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液400μlを加え、室温で3時間攪拌した。実施例4-2と同様に反応を処理し、次の反応に用いた。

【0065】実施例534-3

実施例534-2で調整したレジンに対し、0.24Mベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイトのジメチルホルムアミド溶液400μl, 0.96Mジイソプロピルエチルアミンのジメチルホルムアミド溶液200μlと

種々の0.24Mの2-アミノ-1-フェニルエタノールのジメチルホルムアミド溶液400 $\mu$ lを加え、室温で12時間攪拌した。溶液を濾去し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。乾燥後、次の反応に用いた。

【0066】実施例534-4

実施例534-3で得られたレジンにトリフルオロ酢酸-塩化メチレン-トリイソプロピルシラン(10:10:1)を1.0mlずつ加え、室温で30分間静置した。レジンを濾去し、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物を2.6mg得た。同様に、実施例416~798の化合物を合成した。

【0067】実施例881

2-オキソ-2-フェニルエチル (2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタノエート

(2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタン酸2.70gをジメチルホルムアミド50mlに加え、フェナシルプロミド1.20gとトリエチルアミン0.83mlを順次加え、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を5%硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル-トルエン)にて精製し、表題化合物を無色のアモルファスとして2.97g得た。MS: Fab (Pos.) 658 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0068】参考例16

2-オキソ-2-フェニルエチル (2S, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ホルミルオキシシブタノエート

2-オキソ-2-フェニルエチル (2R, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタン酸1.64gをテトラヒドロフラン20mlに加えてトリフェニルホスフィン1.64g、ギ酸0.47mlを順次加え塩-氷バスにて冷却しながら攪拌したところにジエチルアゾジカルボキシレート0.98mlを加えその後室温にて攪拌した。2時間後更にトリフェニルホスフィン1.64g、ギ酸0.47mlをジエチルアゾジカルボキシレート0.98mlを加え8時間攪拌した。その後更にトリフェニルホスフィン1.64g、ギ酸0.47ml、ジエチルアゾジカルボキシレート0.98mlを加え12時間攪拌した。酢酸エチルを加え有機層を5%硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル-トルエン)にて大まかに精製し粗生成物の表題化合物を無色のアモルファスとして356mg得た。

MS: Fab (Pos.) 686 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0069】実施例882

2-オキソ-2-フェニルエチル (2S, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタノエート

2-オキソ-2-フェニルエチル (2S, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ホルミルオキシブタン酸350mgをジオキサン10mlに加え、そこに1N塩酸水溶液10mlを加え室温で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-トルエン)にて精製し表題化合物を無色のアモルファスとして264mg得た。MS: Fab (Pos.) 658 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0070】実施例883

(2S, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタン酸

2-オキソ-2-フェニルエチル (2S, 3R)-4-ジフェニルメチルスルファニル-3- {[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ} -2-ヒドロキシブタノエート150mgを氷冷下酢酸10mlに加え、そこに亜鉛粉末745mgを加え、その温度で2時間室温で30分攪拌した。セライト濾過した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、析出した個体をクロロホルムにて洗浄して表題化合物を無色のアモルファスとして87mg得た。

MS: Fab (Pos.) 540 [(M+H)<sup>+</sup>]

【0071】実施例884

884-1及び884-2 阻害ペプチドの合成

本実験に使用したペプチドは多種品目同時固相法自動ペプチド合成装置PSSM-8型(島津製作所社製)を用い、その取扱説明書に準じて15 $\mu$ molスケールで合成した。アミノ酸の連結には10当量(150 $\mu$ M)のFmocアミノ酸が使用された。Asp, Glu, Cys, Ser, Tyrについては側鎖が保護されたアミノ酸が用いられた: Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH。合成に用いた各種レジン及び各種Fmocアミノ酸+ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスフォニウ

μ ヘキサフルオロホスフェイト混合物 (SM8-Pack Mix) は全て島津製作所社製のものを使用した。ノルスタチンCysについては80.9mgの実施例876で合成したものを用い、77.6mgのベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイトを混合し、合成に用いた。実施例884-1及び884-2の合成は、TGS-PHB-Alaレジン (Alaで15μmol相当) を用い、順次目的とするアミノ酸を固相法で連結させた。合成終了後、レジンをメタノール及びエーテルで数回洗浄、乾燥後、脱保護とペプチドのレジンからの切り出しには1mlの(トリフルオロ酢酸:アニソール:エタンジチオール=940:50:10, 5mg/ml

2-メチルインドール) 混合溶液を用い、室温にて、2時間処理し、その後、エーテル沈澱を5回行いペプチドの粗生成物を得た。目的とするペプチドは、分取用の逆相HPLC (ODS-80Tm; 東ソー社製) を用い分離・精製した。移動相の条件はA液: 0.1% トリフルオロ酢酸-水, B液: 0.1% トリフルオロ酢酸-90%アセトニトリルを用いたB液の0~80%/40分での直線勾配で、流速は10ml/分とした。ペプチドは分取後、凍結乾燥を行った。

#### 【0072】実施例885

実施例885の合成は、実施例884と同様にしてTGS-PHB-Leuレジンを用い、順次目的とするアミノ酸を固相法で連結させた。脱保護とペプチドのレジンからの切り出しには(トリフルオロ酢酸:チオアニソール:フェノール=950:50:50) 混合溶液を用い

室温、4時間の条件で行った。

#### 【0073】実施例886

実施例886の合成は、実施例884と同様にしてTGS-RAMレジンを用い、順次目的とするアミノ酸を固相法で連結させた。886についてはN末のFmocを保護した状態で合成サイクルを終了させ、その後の操作は実施例884と同様にして合成した。脱保護とペプチドのレジンからの切り出しには(トリフルオロ酢酸:アニソール:エタンジチオール=940:50:10) で室温、2時間の条件を用いた。

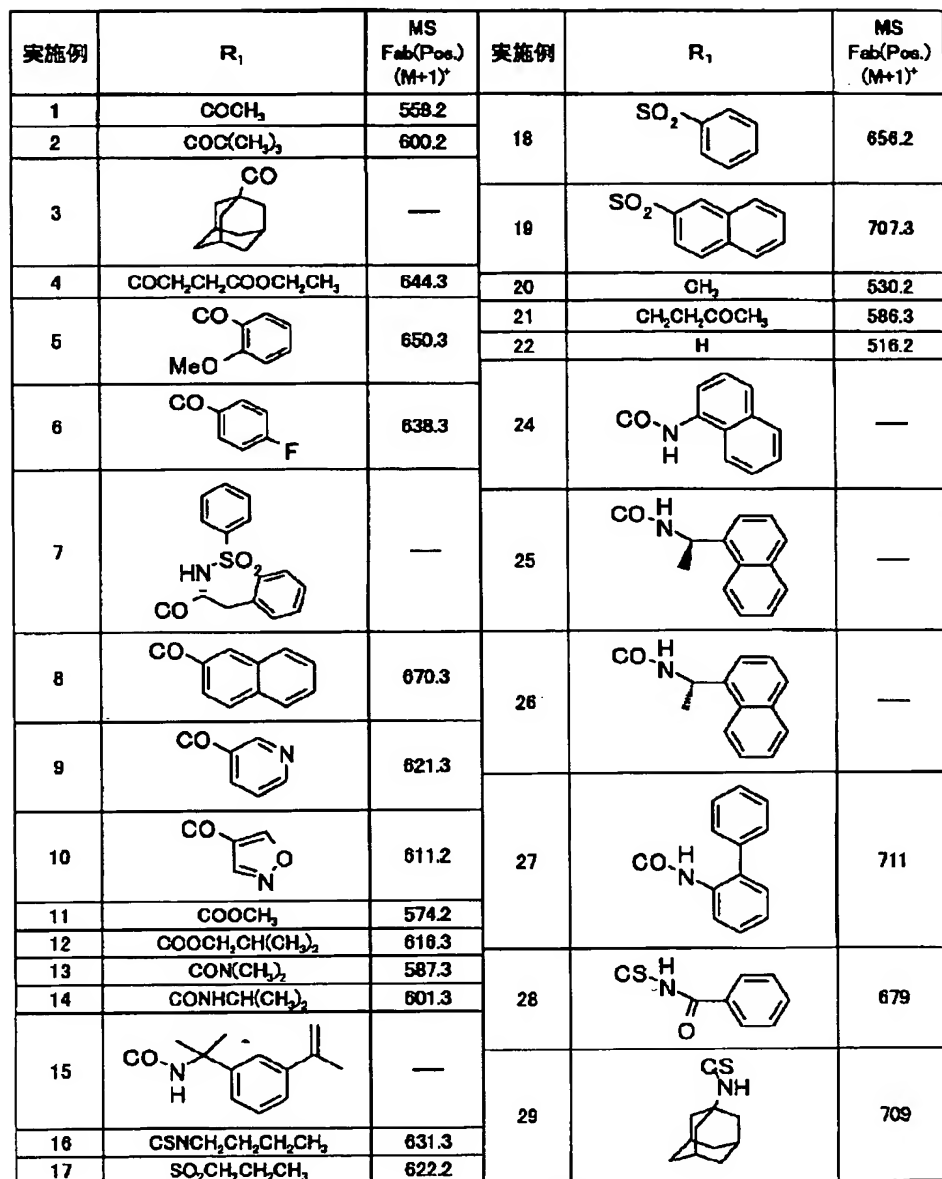
【0074】以下、表2~表33に実施例1~875の化合物の構造式及び物理化学的性状を示す。また、表中の略号は以下の意味を有する。

Cbz: ベンジルオキシカルボニル, Fmoc: 9-フルオレニルメトキシカルボニル, Dpm: ジフェニルメチル, HPLC: 高速液体クロマトグラフィー, Glu (E): グルタミン酸, Ala (A): アラニン, Gly (G): グリシン, Asp (D): アスパラギン酸, Ile (I): イソロイシン, Val (V): バリン, Pro (P): プロリン, Cys (C): システイン, Ser (S): セリン, Met (M): メチオニン, Tyr (Y): チロシン, Thr (T): スレオニン, Trp (W): トリプトファン, nCys (O): ノルスタチン・システイン

アミノ酸は特に示さない限りL体を示す。

#### 【0075】

#### 【表2】



【表 3】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
30		695	43		646
31		—	44		676
32		690	45		676
33		760	46		650
34		706	47		710
35		634	48		626
36		688	49		610
37		688	50		621
38		—	51		636
39		680	52	Cbz	650
40		645	53		686
41		668	54		709
42		688	55		711

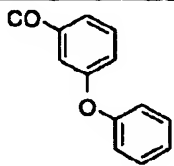
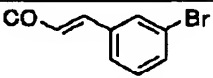
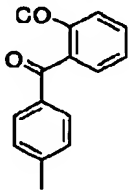
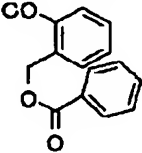
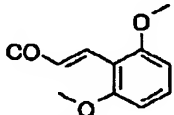
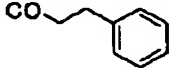
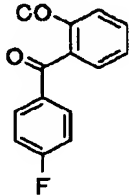
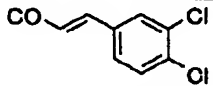
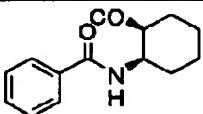
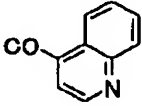
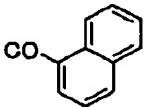
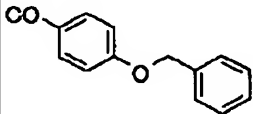
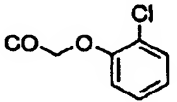
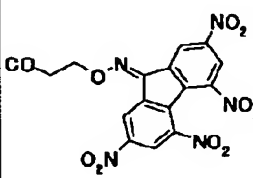
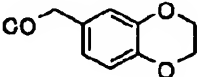
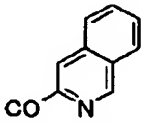
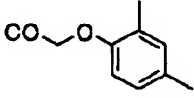
【0077】

【表4】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
56		649	64		708
57		708	65		708
58		722	66		673
			67	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	628
			68		710
59		724	69		696
60		710	70		710
61		724	71		764
62		722	72		722
63		702	73		724

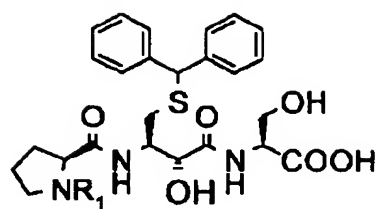
【0078】

【表5】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
74		—	82		726
75		738	83		754
76		706	84		648
77		742	85		714
78		745	86		671
79		670	87		726
80		684	88		—
81		692	89	Cbz-L-Val	749
			90		671
			91		678

【0079】

【表6】



実施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	実施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
23	H	502.0	106		—
92	COCH <sub>3</sub>	544			
93	COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	586			
94		—	107	CSNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	639 (M+Na)
			108	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	608
			109		642
95	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	110		—
96		636			
97		524			
			111	CH <sub>3</sub>	—
			112	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	—
98		—	113		671
			114		—
99		656			
100		607	115		—
101		597	116		—
102	COOCH <sub>3</sub>	560	117		—
103	COOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	602			
104	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	573			
105	CONHCH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	587			

【0080】

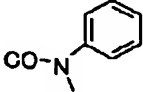
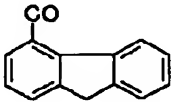
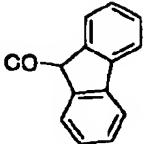
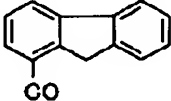
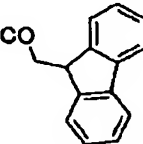
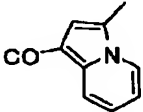
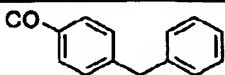
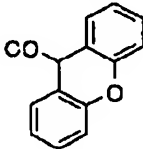
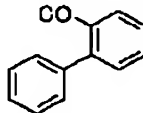
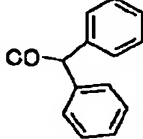
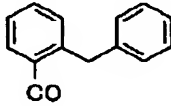
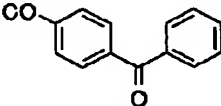
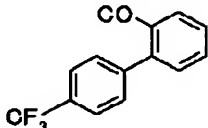
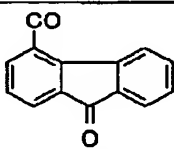
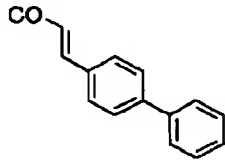
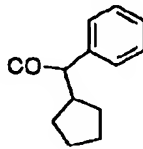
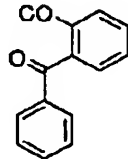
【表7】



実施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	実施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
118		—	131		662
119		—	132		662
120		746	133		636
121		—	134		—
122		620	135		—
123		674	136		596
124		674	137		—
125		686	138		—
126		666	139	Cbz	636
127		631	140		—
128		—	141		—
129		656	142		—
130		632			

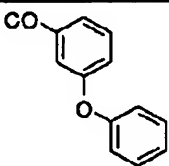
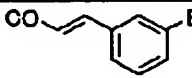
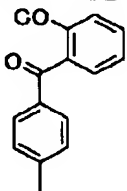
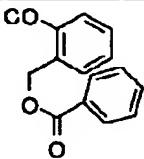
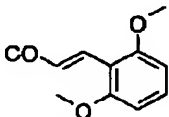
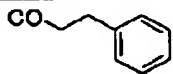
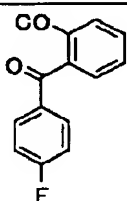
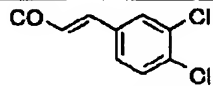
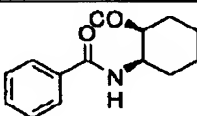
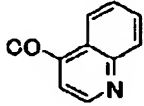
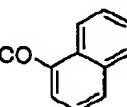
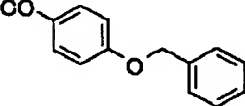
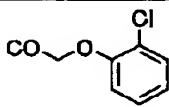
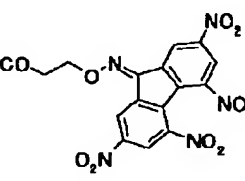
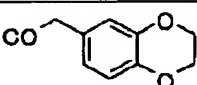
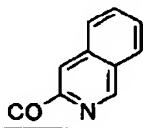
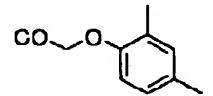
【0081】

【表8】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
143		635	151		694
144		694	152		694
145		708	153		—
			154	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	614
			155		696
146		—	156		682
147		—	157		696
148		—	158		750
149		—	159		—
150		688	160		710

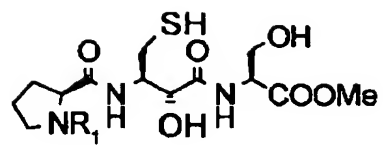
【0082】

【表9】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
161		698	169		712
162		724	170		—
163		692	171		634
164		728	172		700
165		731	173		657
166		656	174		712
167		670	175		—
168		678	176	Cbz-L-Val	735
			177		657
			178		664

【0083】

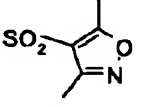
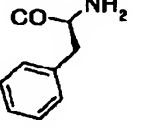

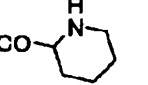
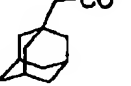
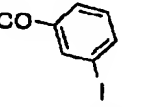
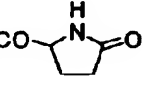
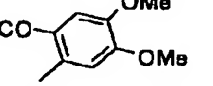
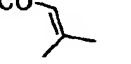
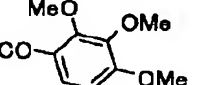
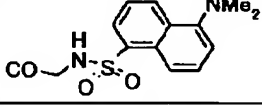
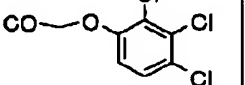
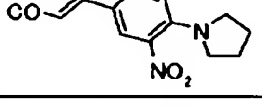
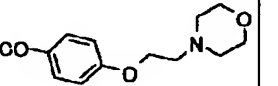

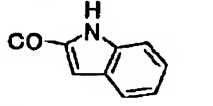
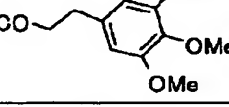
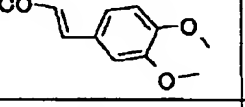
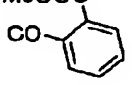
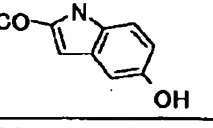
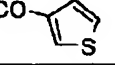
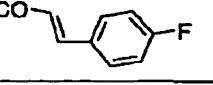
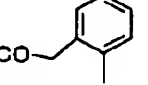
【表10】



实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
179		556	187		556
180		558	188		—
181		556	189		545
182		538	190		—
183		542	191		483
184		544	192		520
185		544	193		—
186		598	194		592

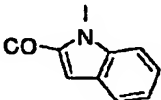
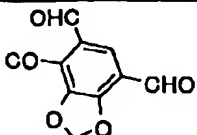
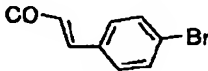
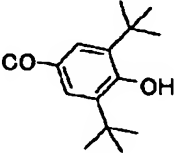
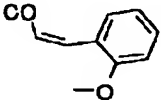
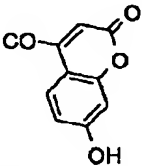
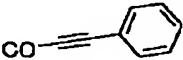
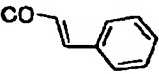
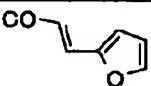
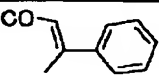
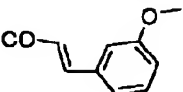
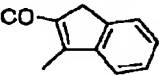
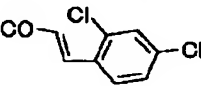
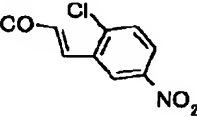
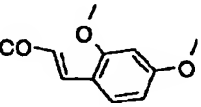
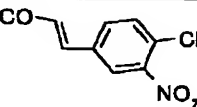
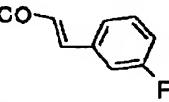
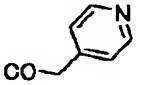
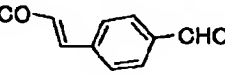
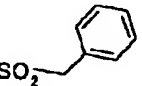
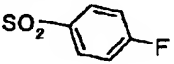
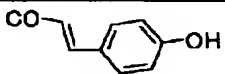
【0084】

【表11】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
195		509	207		497
196	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>  (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	—	208		461
197		526	209		580
198		481	210		528
199		432	211		544
200		840	212		586
201		594	213		583
202		488	214		—
203		558	215		—
204		512	216		—
205		480	217		498
206		482			

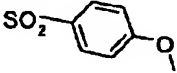
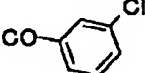
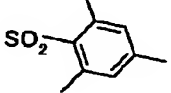
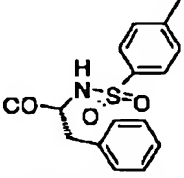
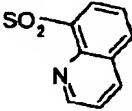
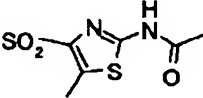
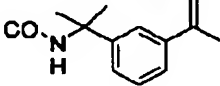
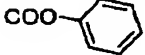
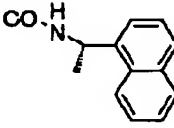
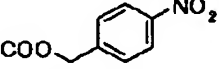
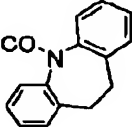
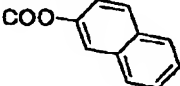
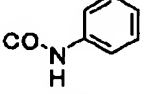
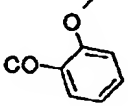
【0085】

【表12】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
218		507	235		—
219		559	236		582.2
220		410	237		—
221		478.1	238		—
222		470	239		—
223		510	240		—
224		549	241		—
225		540	242		—
226		498	243		—
227		—	244		—
228	L-Gln	—	245		508.1
229	Cbz-L-Asn	598.1			
230	Cbz-L-Asp	—			
231	Cbz-L-Ala	555.2			
232	Cbz-L-Tyr	647			
233	Cbz-L-Pro	581.2			
234		498.2			

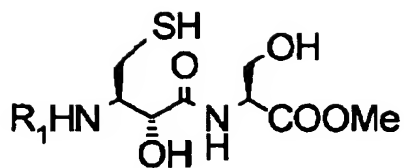
【0086】

【表13】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
246		520.1	254		488
247		532.1	255		—
248		541.1		CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—
249		568.1	257		—
250		470.2	258		—
251		529.1	259		—
252		520			483.1
253		484.1	261	Cbz	484.1

【0087】

【表14】



实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
262		396.1	272		443.1
263		443	273		401.1
264		412.1	274		—
265		401.1	275	L-Gln	—
266		410.1	276	Cbz-L-Asn	501.2
267		463	277	Cbz-L-Asp	—
268		413	278	Cbz-L-Ala	458
269		381.1	279	Cbz-L-Gln	550.1
270		413.1	280		—
271		451.1	281		—
			282		485.2
			283		—
			284		383.1

【0088】

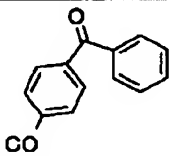
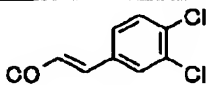
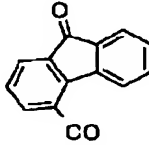
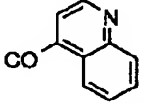
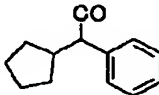
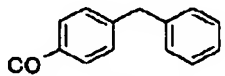
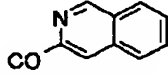
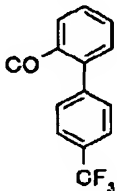

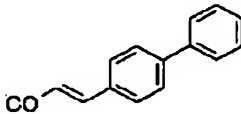
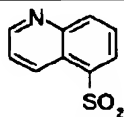
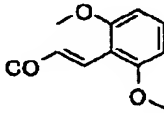
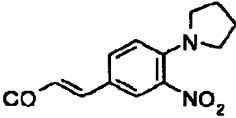
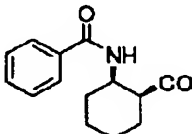
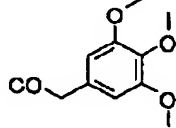
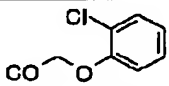
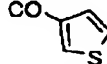
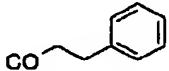
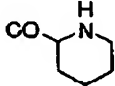
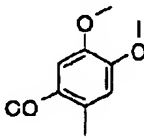
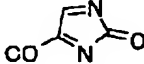
【表15】



实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
285		397.2	297		—
286		409.2	298		—
287		462.1	299		387.1
288		462.1	300		391.1
289		—	301		554.1
290		—	302	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	338.1
291		411.1	303		—
292		423.1	304		450.2
293		435.1	305		—
294		444.1	306		388.1
295		—	852		459.0
296		—			

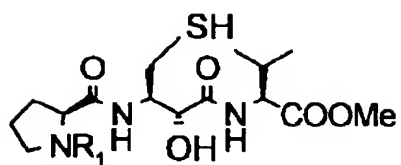
【0089】

【表16】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
853		481.2	883		451.0
854		—	884		408.0
855		—	885	Cbz-L-Val	486.2
856		447.2	886		408.1
857		601.2	887		335.2
858		459.2	888		543.2
859		443.2	889		497.2
860		482.2	870		461.0
861		421.1	871		363.0
862		385.0	872	L-Phe	400.2
			873		364.1
			874		431.1
			875		—

【0090】

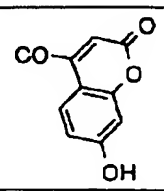
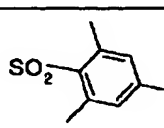
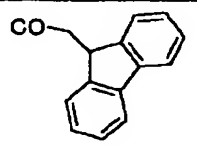
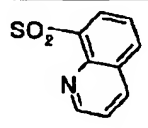
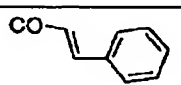
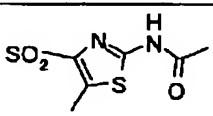
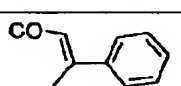
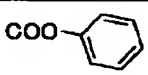
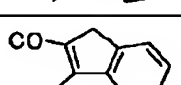
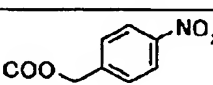
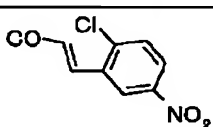
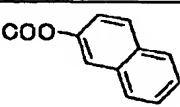
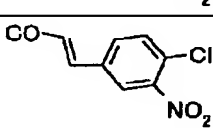
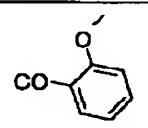
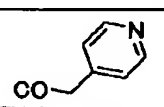
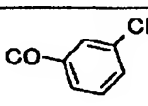
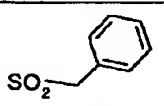
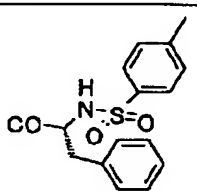
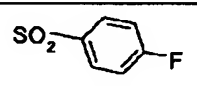
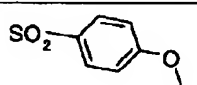
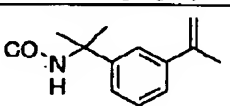
【表17】



实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
307		—	317		562.1
308		552.2	318		552
309		—	319		510
310		—	320		—
311		510	321	L-Gln	—
312		—	322	Obz-L-Glu	—
313		—	323	Obz-L-Asn	—
314		—	324	Obz-L-Ala	567.2
315		482.2	325	Obz-L-Tyr	659.2
316		—	326	Obz-L-Pro	593.2
			327		508
			328		568.1
			329		594

【0091】

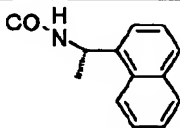
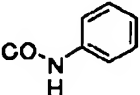
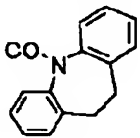
【表18】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
330		—	341		544.1
331		569.2	342		553.1
332		493.1	343		580.1
333		506	344		482.2
334		519.1	345		541
335		571.1	346		532.1
336		—	347		496
337		—	348		500.1
338		516	349		663.3
339		520	350	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—
340		532.1	351		561.2

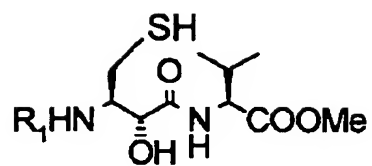
【0092】

【表19】

【0093】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
352		559	354		497
353		584.2	355	Cbz	496.2
			356	Fmoc	487.2

【表20】



实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
357		408.1	367		455
358		455	368		413 (825.3)
359		424.1	369		423
360		413	370	L-Gln	—
361		422.2	371	Cbz-L-Asn	—
362		473.1	372	Cbz-L-Glu	—
363		425	373	Cbz-L-Ala	470.2
364		—	374	Cbz-L-Tyr	562.2
365		425	375		411 (821.3)
366		483.1	376		469
			377		497.2
			378		—

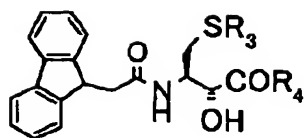
【0094】

【表21】

实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>1</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
379		395.2	391		385.1
380		408.2	392		444.2
381		421.2	393		435.2
382		474.1	394		399.1
383		474.1	395		403.1
384		—	396		566.1
385		419.1	397	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	350.2
386		423.1	398		—
387		435.1	399		462.2
388		447.1	400		—
389		456.1	401		—
390		483.1			

【0095】

【表22】

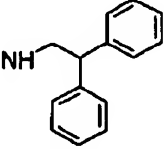
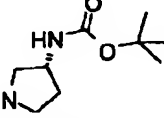
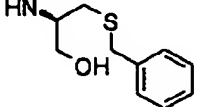

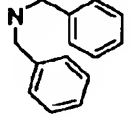

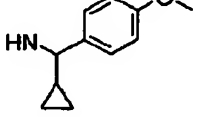
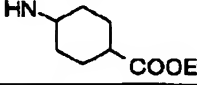
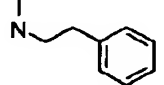
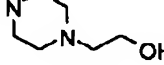
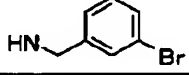
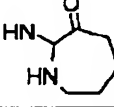
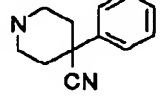
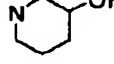
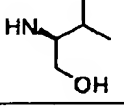
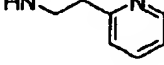

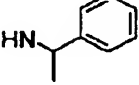
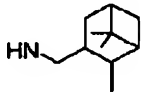
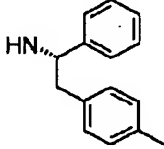
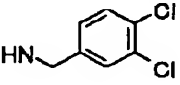


实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
402	L-Val-OMe	Dpm	651	806		Dpm	628
403	Gly-OtBu	Dpm	637				
404	Gly-OEt	Dpm	609				
405	L-Met-OMe	Dpm	669	807		Dpm	627
406	L-Phe-OMe	Dpm	685				
407		Dpm	667	808		Dpm	717
408	L-Pro-OMe	Dpm	635				
409	L-Tyr-OEt	Dpm	715				
410	Gly-OH	H	415	809		Dpm	881,883
411	Gly-OEt	H	443				
412	L-Met-OMe	H	503	810		Dpm	710
413	L-Phe-OMe	H	519				
414	L-Pro-OMe	H	469				
415	L-Tyr-OEt	H	549	811		Dpm	682
799	H	Dpm	524				
800		Dpm	579	812		Dpm	687
801		Dpm	589				
802		Dpm	—	813		Dpm	639
803		Dpm	636				
804		Dpm	634	814		Dpm	682
805		Dpm	607				
				815		Dpm	643

【0096】

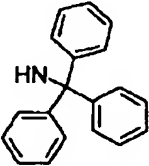
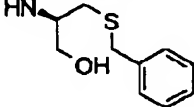
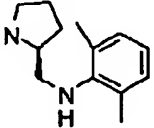
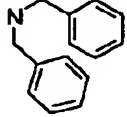
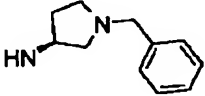
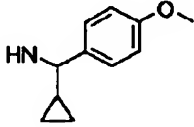
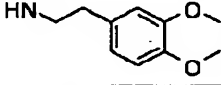
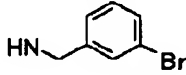
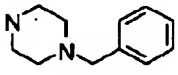
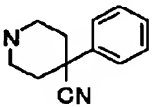
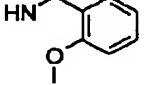
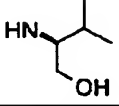
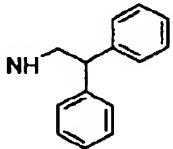


【表23】



实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
816		Dpm	703	826		Dpm	692
817		Dpm	703	827		H	413
818		Dpm	703	828		H	423
819		Dpm	—	829		H	—
820		Dpm	641	830		H	470
821		Dpm	692	831		H	468
822		Dpm	692	832		H	441
823		Dpm	—	833		H	462
824		Dpm	567	834		H	461
825		Dpm	673	835		H	551
				836		H	515

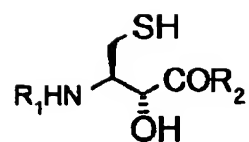
【0097】

【表24】

实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>	实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	MS Fab(Pos.) (M+1) <sup>+</sup>
837		H	—	844		H	537
838		H	544	845		H	537
839		H	516	846		H	—
840		H	521	847		H	527
841		H	516	848		H	526
842		H	477	849		H	—
843		H	537	850		H	—
				851		H	426

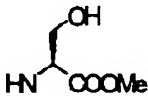
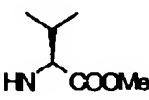
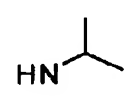
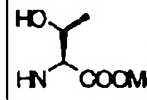
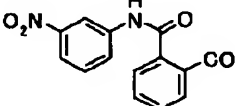
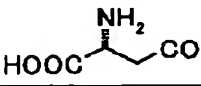
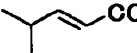
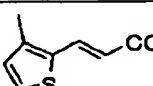

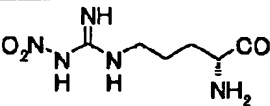
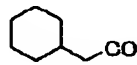
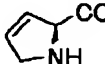
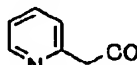
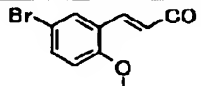
【0098】

【表25】



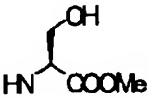
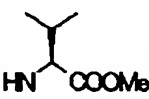
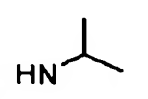
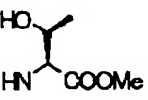
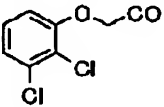
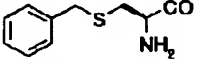
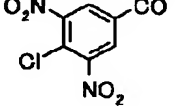
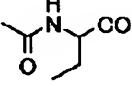
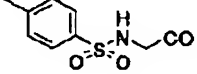
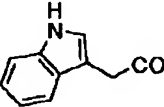
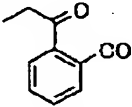
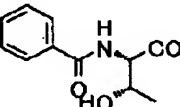
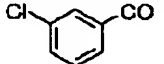
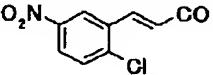
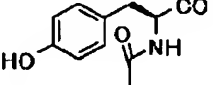
上段 実施例番号

下段 MS (neg.)

$\text{R}_1 \backslash \text{R}_2$				
	416 —	440 —	464 —	488 —
	417 —	441 378.1	465 —	489 —
	418 347.2	442 361.2	466 289.2	490 361.1
	419 403.1	443 413.3	467 343.1	491 417.1
	420 319.1	444 331.2	468 261.2	492 333.1
	421 452.1	445 464.0	469 389.1	493 —
	422 377.3	446 387.2	470 315.2	494 389.1
	423 347.1	447 356.1	471 288.2	495 —
	424 —	448 382.2	472 —	496 —
	425 —	449 502.9	473 431.1	497 504.9

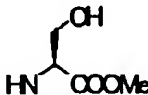
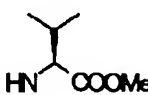
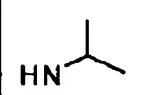
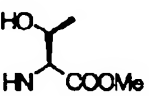
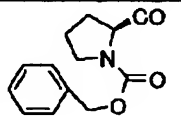
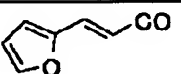
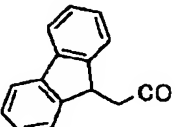
【0099】

【表26】

$R_1 \backslash R_2$				
	426 —	450 464.9	474 393.0	498 466.9
	427 —	451 456.1	475 —	499 460.3
	428 481.1	452 491.0	476 417.1	500 —
	429 378.2	453 390.2	477 318.2	501 392.1
	430 462.0	454 474.0	478 402.1	502 476.0
	431 —	455 420.0	479 348.2	503 —
	432 —	456 —	480 —	504 —
	433 456.1	457 468.1	481 396.1	505 —
	434 389.1	458 401.1	482 329.1	506 403.0
	435 481.0	459 471.9	483 389.1	507 —
	436 457.1	460 468.1	484 396.2	508 —

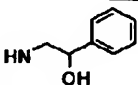
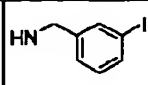
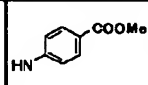
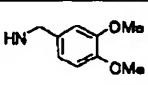
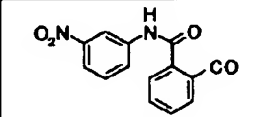
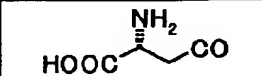
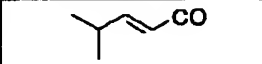
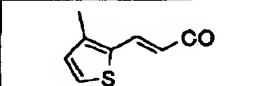

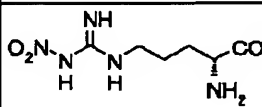
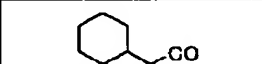
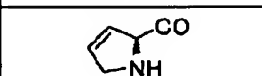
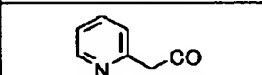
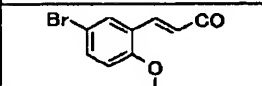
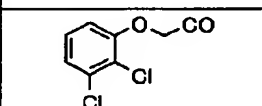
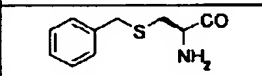
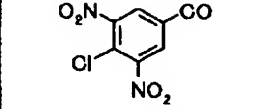
【0100】

【表 27】

<div> <div> <div><math>R_1</math></div> <div><math>R_2</math></div> </div> </div>				
	437 482.0	461 494.0	485 422.1	509 496.0
	438 —	462 383.1	486 —	510 —
	439 457.1	463 469.1	487 397.1	511 471.1

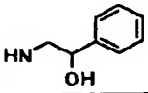
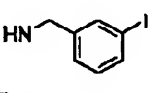
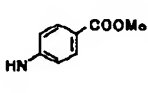
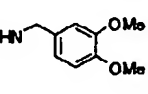
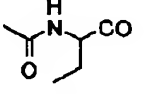
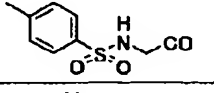
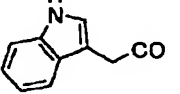
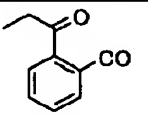
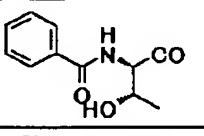
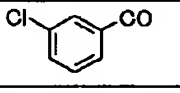
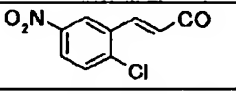
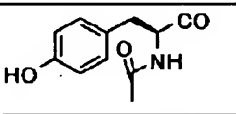
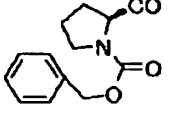
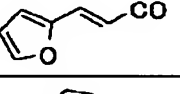
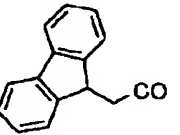
【0101】

【表28】

		上段 实施例番号			
		下段 MS (pos.)			
$R_1 \backslash R_2$					
	512 —	538 —	560 —	584 —	
	513 388.3	537 482.2	561 —	585 416.2	
	514 387.2	538 483.2	562 —	586 397.3	
	515 421.2	539 517.2	563 —	587 —	
	516 339.0	540 435.2	564 —	588 —	
	517 472.3	541 568.2	565 —	589 —	
	518 395	542 491.2	566 —	590 425.3	
	519 366.2	543 462.1	567 —	591 396.2	
	520 —	544 —	568 —	592 —	
	521 509.2	545 607	569 —	593 —	
	522 473.2	546 569.1	570 —	594 504.2	
	523 464.3	547 560.2	571 —	595 494.3	
	524 —	548 —	572 —	596 —	

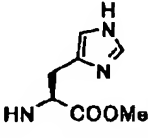
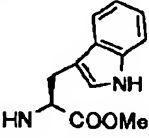

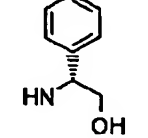
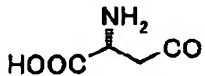
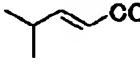
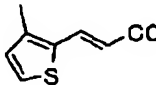

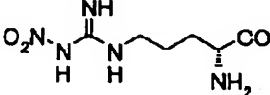
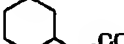
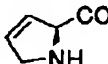
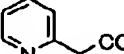
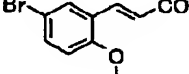
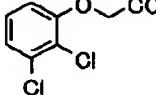
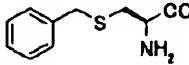
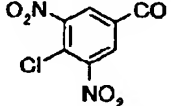
【0102】

【表29】

$R_1 \backslash R_2$				
	525 398.3	549 494.2	573 —	597 —
	526 482.3	550 578.2	574 —	598 —
	527 428.3	551 524.2	575 —	599 —
	528 —	552 —	576 —	600 —
	529 476	553 —	577 —	601 —
	530 409	554 505.1	578 —	602 —
	531 —	555 576.1	579 —	603 —
	532 —	558 572.2	580 —	604 —
	533 502.3	557 598.2	581 —	605 —
	534 391.2	558 487.2	582 —	606 —
	535 477	559 573.2	583 —	607 —

【0103】

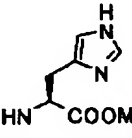
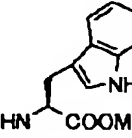
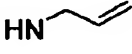
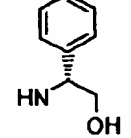
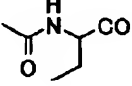
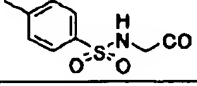
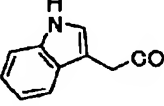
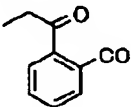
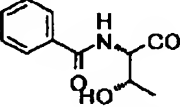
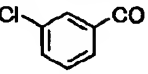
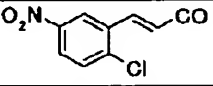
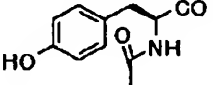
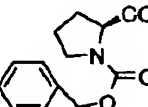
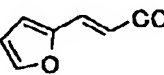
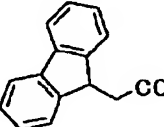
【表30】

$R_1 \backslash R_2$				
	608 —	632 467.3	656 306.2	680 386.2
	609 399.3	633 448.3	657 287.2	681 367.3
	610 —	634 502.3	658 —	682 —
	611 371.3	635 420.3	659 —	683 339.2
	612 —	636 —	660 392.3	684 —
	613 427.3	637 476.4	661 315.3	685 395.3
	614 398.3	638 447.3	662 —	686 366.3
	615 —	639 —	663 —	687 —
	616 541.3	640 592.3	664 429.2	688 —
	617 505.2	641 554.3	665 393.1	689 473.2
	618 496.4	642 545.4	666 384.2	690 464.3
	619 —	643 —	667 —	691 —

【0104】

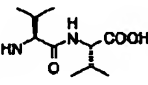
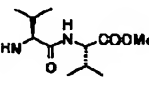
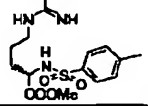
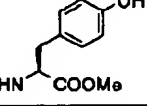
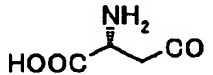
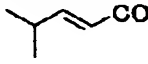
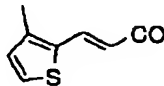
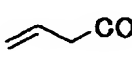
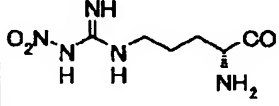
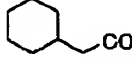
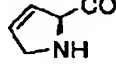
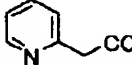
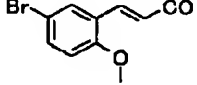
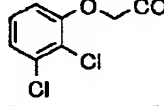
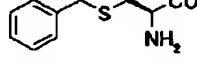
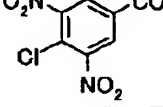
【表31】



$R_1 \backslash R_2$				
	620 —	644 —	668 —	692 —
	621 514.3	645 563.3	669 402.3	693 —
	622 460.3	646 —	670 348.3	694 —
	623 —	647 —	671 —	695 —
	624 508.4	648 —	672 —	696 —
	625 441.3	649 490.3	673 329.2	697 409.3
	626 512.3	650 —	674 400.3	698 480.3
	627 508.4	651 —	675 —	699 —
	628 534.4	652 483.4	676 422.3	700 502.4
	629 423.3	653 —	677 —	701 —
	630 509.4	654 558.4	678 397.3	702 477.3

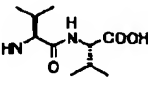
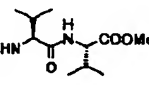
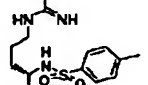
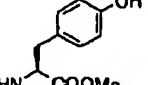
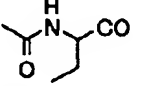
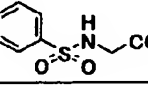
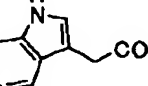
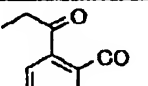
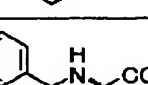
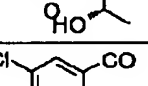
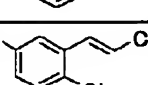
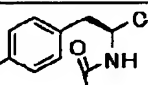
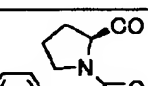
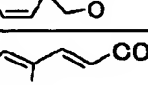
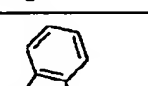
【0105】

【表32】

$R_1 \backslash R_2$				
	704 465.3	728 479.2	752 —	776 444.2
	705 446.3	729 460.3	753 572.2	777 425.2
	706 500.2	730 514.2	754 626.1	778 —
	707 418.3	731 432.3	755 —	779 397.1
	708 551.3	732 565.2	756 —	780 530.2
	709 474.3	733 488.3	757 600.3	781 453.3
	710 445.3	734 459.3	758 —	782 424.2
	711 —	735 483.3	759 —	783 —
	712 590.2	736 602.2	760 714.2	784 569
	713 552.1	737 566.1	761 678.1	785 531
	714 543.2	738 557.2	762 669.3	786 522.1
	715 —	739 —	763 —	787 —

【0106】

【表33】

$R_1 \backslash R_2$				
	716 477.2	740 491.3	764 603.2	788 456.2
	717 561.1	741 575.1	765 —	789 —
	718 507.2	742 521.2	766 633.2	790 486.2
	719 —	743 —	767 —	791 —
	720 555.2	744 569.2	768 —	792 534.1
	721 488.2	745 502.1	769 614.1	793 467.1
	722 559.2	746 573.2	770 685.2	794 538.1
	723 555.2	747 569.2	771 —	795 —
	724 581.2	748 595.3	772 707.3	796 560.1
	725 470.2	749 484.2	773 —	797 —
	726 556.2	750 570.2	774 682.3	798 535.1

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 31/36  
31/38

識別記号

F I

A 6 1 K 31/36  
31/38

31/40	ACS	31/40	ACS
31/415		31/415	
31/42		31/42	
31/425		31/425	
31/44	AED	31/44	AED
31/445		31/445	
31/47		31/47	
31/495		31/495	
31/535		31/535	
31/55		31/55	
38/55		C O 7 D 207/16	
C O 7 D 207/16		211/42	
211/42		211/60	
211/60		211/64	
211/64		211/70	
211/70		213/56	
213/56		213/74	
213/74		215/36	
215/36		215/48	
215/48		215/50	
215/50		217/06	
217/06		217/26	
217/26		223/12	Z
223/12		223/28	
223/28		233/64	1 0 6
233/64	1 0 6	233/96	
233/96		277/56	
277/56		295/18	A
295/18		307/54	
307/54		311/84	
311/84		317/62	
317/62		319/18	
319/18		333/38	
333/38		401/06	2 0 7
401/06	2 0 7	401/12	2 0 7
401/12	2 0 7		2 0 9
	2 0 9	403/06	2 0 7
403/06	2 0 7	403/12	2 0 7
403/12	2 0 7	405/06	2 0 7
405/06	2 0 7	405/12	2 0 9
405/12	2 0 9		2 3 3
	2 3 3	409/06	2 0 7
409/06	2 0 7	409/12	2 0 9
409/12	2 0 9		2 3 3
	2 3 3	413/06	2 0 7
413/06	2 0 7	417/12	2 0 7
417/12	2 0 7	A 6 1 K 37/64	